

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России

На правах рукописи

Колесникова Екатерина Анатольевна

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Специальность: 14.01.01 – акушерство и гинекология

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Н.Ф. Хворостухина

Саратов
2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Современный взгляд на проблему этиологии, патогенеза и лечения невынашивания беременности. Обзор литературы.....	12
1.1. Этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности	12
1.2. Течение беременности и исходы родов в зависимости от пола плода..	21
1.3. Влияние соматической патологии и осложнений гестации на процесс формирования органов половой системы плода	25
1.4. Современные подходы к лечению различных форм невынашивания беременности.....	29
Глава 2. Материал и методы исследования.....	37
2.1. Дизайн исследования.....	37
2.2. Методы исследования.....	39
2.3. Клиническая характеристика групп проспективного исследования....	45
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	52
3.1. Ретроспективный анализ преждевременных родов за 2014-2016 гг. с учетом пола плода и его влияния на показатели перинатальной заболеваемости и смертности.....	52
3.2. Влияние угрожающего выкидыша на функцию фетоплацентарного комплекса при пролонгировании беременности у женщин с плодом мужского пола	71
3.2.1. Особенности синтеза стероидных гормонов.....	71
3.2.2. Результаты комплексного УЗИ и доплерометрии	75
3.2.3. Эхографическая оценка органов половой системы плодов мужского пола	87
3.3. Корреляционный анализ между содержанием стероидных гормонов и объемом тестикул плодов мужского пола.....	95
3.4. Научное обоснование разработанного алгоритма дифференцированной тактики ведения беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола	98
3.5. Особенности гормонального статуса мальчиков в период мини-пубертата, в зависимости от тактики ведения беременности после угрожающего выкидыша	109
Обсуждение результатов	112
Выводы	125
Практические рекомендации	127
Указатель литературы	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- НБ** – невынашивание беременности
ПР – преждевременные роды
АФС – антифосфолипидный синдром
ПИБФ – прогестерон-индуцированный фактор
IL – интерлейкин
ЦМВ – цитомегаловирус
TNF – фактор некроза опухоли
П – прогестерон
ПГ – простагландин
Э – эстрадиол
ДЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат
К – кортизол
ПЛ – плацентарный лактоген
Т – тестостерон
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЗРП – задержка роста плода
ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
IR – индекс резистентности
S/D – систолодиастолическое отношение
PI – пульсационный индекс
УПБ – угроза прерывания беременности
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
АГ – артериальная гипертензия
КС – кесарево сечение
КТГ – кардиотокография
СДР – синдром дыхательных расстройств
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного
ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
ПСП – преждевременное созревание плаценты
ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ВВЕДЕНИЕ

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 [5, 25, 62, 67, 94, 96, 97, 101, 112, 117, 120, 140, 158, 162, 173, 191, 220].

В настоящее время достаточно подробно изучены патогенетические механизмы различных форм НБ. Доказано значение генетических, инфекционных, иммунологических и эндокринных факторов в развитии самопроизвольных аборт и ПР [86, 91, 109, 110, 170]. Существует мнение о связи угрожающего выкидыша с формированием плацентарной недостаточности [206]. 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 [109, 110, 130, 133, 148, 157, 174, 177, 233, 234]. 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 [6].

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 [16, 17, 18, 19, 41, 49, 61, 113, 131, 160, 180, 208, 222].

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 [142, 154, 185, 215, 236]. Еще в публикации J. Zeitlin и соавт. (2002) было представлено, что удельный вес недоношенных мальчиков оставляет 55% [237]. 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 [207, 225].

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 [16, 17, 18, 19]. 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 [18, 49, 93, 208].

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 [171, 187, 190, 191]. 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 [178].

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 [71]. Снижению уровней Т и ХГЧ в сыворотке крови младенцев мужского пола, рожденных после перенесенной гипоксии, связывают с негармоничным формированием структур яичек [68, 69].

Следует также признать, что до настоящего времени продолжают 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 [73, 74, 83].

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.

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), 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), 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

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. 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.

Соответствие заявленной специальности. Диссертация соответствует заявленной специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику.

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.

Публикации по теме диссертации. 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.

Объём и структура работы.

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: Современный взгляд на проблему этиологии, патогенеза и лечения невынашивания беременности

Несмотря на новейшие научные достижения в медицине, тщательное изучение патогенетических механизмов различных осложнений гестации и попытки их коррекции, частота невынашивания беременности (НБ) остается высокой на протяжении многих десятилетий, составляя 15-20% от общего числа беременностей [62, 67, 94, 96, 97, 173], а по некоторым источникам достигает и 25% [12, 89, 158, 220]. Частота преждевременных родов (ПР) при этом находится в более широком диапазоне: по данным ВОЗ – от 5-7% до 30% [25, 191, 220]. Как известно, НБ – это мультифакторное, генетически детерминированное заболевание [12, 220].

1.1. Этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности

Этиология НБ крайне разнообразна [65, 220]. Из множества существующих теорий НБ, основанных на причинах возникновения данной патологии, наиболее популярной и востребованной на сегодняшний день является классификация, которая была предложена Беккером (1969) и дополнена в 2002 г. Н.Г. Кошелевой и О.Н. Аржановой [50]. Ученые предложили выделить среди причин НБ: генетические (80%), инфекционные (50%), нейроэндокринные (30-78%), иммунологические (27-44%), пороки развития половых органов (10,8-14,3%), осложнения гестации (9,5-28%), отдельно – «мужской фактор» (6,7%), а также экстрагенитальные заболевания, травматические повреждения и социально-средовые факторы.

На ранних сроках гестации одной из главных причин невынашивания остается генетическая патология, которая может проявляться наличием хромосомных аномалий, генных мутаций или наследственной предрасположенности. Многочисленными исследованиями доказано, что при анализе abortивного материала после самопроизвольных выкидышей до 12

недель гестации находят до 95% хромосомных и геномных мутаций [92, 102]. Как известно, в течение I триместра беременности происходит активное деление клеток как фетальных (цитотрофобласт), так и материнских (децидуальные клетки). В условиях быстрого активного деления клеток неизбежно возникновение ошибок, которые в норме исправляются системой контроля повреждений ДНК. Полиморфность генов данной системы может привести к несрабатыванию ее и запуску процессов апоптоза в клетках цитотрофобласта и децидуальной оболочке матки. В результате этого происходит недостаточная децидуальная трансформация, приводящая к неполной инвазии цитотрофобласта, отсутствию гестационной перестройки маточно-плацентарной сосудистой сети и отслойке хориона [56, 178].

Мужской фактор рассматривается не только со стороны бесплодия, но и с эпигенетической точки зрения. На сегодняшний день доказано, что качество семенной жидкости имеет значение не только в процессе оплодотворения, но и при вынашивании беременности [52, 63].

Согласно существующим гипотезам, иммунологические нарушения, обусловленные аутоиммунными и аллоиммунными механизмами, играют немаловажную роль в этиологии НБ [12, 174, 179, 181]. Наиболее достоверной из всех иммунологических теорий НБ является теория антифосфолипидного синдрома (АФС) [149, 151, 211]. Частота встречаемости АФС составляет 3-5%. Патогенетическая основа его заключается в циркуляции антифосфолипидных антител, которые являются иммуноглобулинами класса G и M и направлены против фосфолипидов, имеющих отрицательный заряд [33]. Клинические проявления этого синдрома включают тромбозы (как венозных, так и артериальных сосудов), тромбоцитопению и прерывание беременности (чаще после 10 недели гестации) [36]. По мнению зарубежных исследователей, появление антифосфолипидных антител связано с генетической предрасположенностью [183], а также с вредными факторами окружающей среды, в том числе с

курением [156]. Точные механизмы формирования тромбоза при АФС пока неизвестны, но антифосфолипидные антитела могут активировать эндотелиальные клетки, тромбоциты, моноциты, систему комплемента и факторы коагуляции, что приводит к фибринолизу и последующему образованию сгустка [156].

В инициации родовой деятельности на поздних сроках гестации важное значение имеет активация нейтрофильных гранулоцитов. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что введение антипрогестерона сопровождается инфильтративными изменениями полиморфными гранулоцитами децидуальной оболочки и межклеточного пространства ткани шейки матки, которые активируют сократительную деятельность миометрия на различных сроках беременности. Отечественные и зарубежные источники литературы также свидетельствуют о повышении миграционной активности и кислород-продуцирующей способности нейтрофилов в крови беременных женщин накануне спонтанных ПР [33, 152]. Дисбаланс в выработке провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, участвующих в процессе инвазии цитотрофобласта, неблагоприятно отражается на дальнейшем течении гестации. Повышение фракции провоспалительных цитокинов приводит к повреждению эндотелиоцитов, с образованием тромбозов, инфарктов и отслойки трофобласта [14, 44, 94, 95, 169]. Причинами такого дисбаланса могут быть хронические инфекции, особенности набора аллелей полиморфных локусов генов, наличие аутоантител (антиспермальных, антигистоновых, антител к хорионическому гонадотропину или тиреопероксидазе) [2, 14, 34].

Наличие персистирующих герпетической и цитомегаловирусной инфекций, а также других острых генитальных инфекций, в том числе и микоплазменной, является мессенджером выраженного иммунного дисбаланса и патологического ответа иммунной системы на беременность, проявляющихся нарушением выработки цитокинов [10, 12, 60]. Хорошо

известно, что во время беременности происходит иммунная перестройка, направленная на снижение иммунного ответа на чужеродные антигены плода, посредством выработки прогестерон-индуцированного фактора беременности (ПИБФ) CD56⁺-клетками плаценты и децидуальной оболочки. ПИБФ приводит к увеличению выработки цитокинов Th2-клетками (смещению активности от Th1 к Th2) и способствует сохранению беременности. Низкие уровни циркулирующих противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 ученые связывают с привычными выкидышами на ранних сроках [239]. Активная форма ЦМВ-инфекции приводит к дисбалансу Th1/Th2, противо- и провоспалительных цитокинов, нарушению формирования фетоплацентарного комплекса и прерыванию беременности на ранних сроках [59, 77, 227].

По мнению некоторых ученых именно сочетание инфекции и дисфункции иммунной системы следует рассматривать в качестве основного этиологического фактора НБ [212, 217, 239]. В исследованиях М.М. Ziganshina и соавт. (2013), И.В. Кузнецовой и соавт. (2015) установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8, TNF- α и снижение IL-10 у женщин с верифицированной урогенитальной инфекцией и угрозой прерывания беременности [51, 239]. Иммунологические нарушения, в том числе инфекционного генеза, влекут за собой снижение выработки ПИБФ и приводят к дисфункции стероидных рецепторов эндометрия [94, 118]. И.В. Сахаутдинова и соавт. (2014) в своей работе отметили, что при нормальном течении беременности в периферической крови женщины увеличивается содержание лимфоцитов с рецепторами к прогестерону (П) [94]. Уменьшение β -субъединицы хорионического гонадотропина, стимулирующей функцию желтого тела, сопровождается снижением синтеза П, что запускает механизм прерывания беременности [22, 31, 233, 234].

Таким образом, дисфункция иммунной системы и различные

инфекционные агенты, помимо специфического повреждающего действия, так или иначе влекут за собой выраженные гормональные расстройства, которые в конечном итоге способствуют потере беременности вне зависимости от начального этиологического фактора.

В публикации И.В. Кузнецова и соавт. (2015) для более четкого выделения факторов риска НБ предложено понятие «контролируемых рисков и рациональном их управлении». Этот термин подразумевает часто встречающиеся, легкодоступные для диагностики и мониторинга причины НБ, с проверенными способами их коррекции [51]. Согласно этому разделению авторы относят инфекционные факторы риска потери беременности к контролируемым, тогда как, к примеру, некоторые иммунологические (АФС, гистосовместимость, антигены HLA, тромбофилии) или анатомические нарушения являются неконтролируемыми факторами риска НБ.

В этиологии НБ высокий удельный вес отводится и эндокринным нарушениям. По данным литературы, они составляют от 8-20% до 78,2% [51, 77]. По мнению R.N. Pillai и соавт. (2016) определение концентраций плацентарных гормонов можно использовать в качестве маркеров для прогнозирования исхода беременности [197].

Первое место в структуре гормональной дисфункции отводится гипопрогестеронемии, часто возникающей в результате структурной недостаточности желтого тела [43, 129, 130, 150, 155]. Высокая частота в популяции и несложная диагностика позволяет отнести дефицит П к контролируемым факторам риска потери беременности. Недостаточность желтого тела и П приводят к неполной секреторной трансформации эндометрия, что становится причиной запуска каскада иммунологических реакций, которые не должны превалировать в стадию имплантации. Доказано, что в условиях нормального содержания П лимфоциты начинают вырабатывать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ)

[165]. Дефицит П приводит к тому, что в отсутствии ПИБФ возникает дисбаланс между Th-1 и Th-2 хелперами, происходит сдвиг в сторону провоспалительных цитокинов и повышение активности НК-киллеров, которые влекут за собой выраженную воспалительную реакцию в эндометрии и угрозу НБ [219, 220]. Также известно значение повышенного уровня простагландинов (ПГ) F2-альфа и эстрадиола (Э) на фоне выраженной воспалительной реакции в эндометрии, чему также способствует снижение концентрации П [75]. В исследовании Н.П. Жуковой и соавт. (2015), которые изучали эффективность применения препаратов микронизированного П для профилактики НБ у женщин с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, в основной группе пациенток при отсутствии гормональной терапии отмечено снижение П и повышение провоспалительных цитокинов, которые коррелировали со степенью выраженности симптомов угрожающего аборта [37]. Проведенными ранее исследованиями доказано, что назначение препаратов П приводит к увеличению ПИБФ [165]. В связи с этим, по мнению многих ученых, применение П при НБ оправдано, как при гормональной дисфункции, так и при иммунологических нарушениях [37, 66, 75, 130, 150, 165, 175, 218, 228, 230, 231].

Не вызывает сомнений, что плод и плацента являются двумя специализированными компонентами полной функциональной системы «мать-плацента-плод», с характерным генетическим распределением синтеза ферментов и гормонов. В настоящее время установлено, что синтез стероидов представляет собой единую систему: П является предшественником кортизола (К), а дегидроэпиандростерон (ДЭАС) – эстрогенов. Кроме того, стероидные гормоны обладают способностью трансплацентарного перехода от матери к плоду и в обратном направлении [91, 109, 110].

Определение гормонов у беременных позволяет получить информацию о состоянии плода и фетоплацентарного комплекса [78, 123, 135, 184, 186, 229]. Еще в 1984 г. И.П. Ларичева предложила в качестве скрининга

диагностики плацентарной недостаточности использовать концентрации плацентарного лактогена, П и эстриола [58].

При физиологическом течении беременности на сроках 6-7 и 8-9 недель наблюдается этап снижения содержания П, так как происходит смена источника его синтеза – вместо желтого тела продуцировать гормон начинает синцитиотрофобласт [51]. Во второй половине гестации плацента становится основным источником П, главной функцией которого является подавление сократительной активности миометрия.

Попытки изучения половых гормонов и их метаболитов у беременных с осложнениями процесса гестации или в зависимости от пола вынашиваемого пола предпринимались неоднократно. Особенности гормонального гомеостаза с учетом половой принадлежности плода при физиологической и осложненной беременности представлены в публикации О.Д. Саргсян и соавт. (2014) [93]. Авторы установили у здоровых беременных прогрессирующее возрастание, с учетом срока гестации, сывороточной концентрации П на 73% – при вынашивании девочек и на 74% – при вынашивании мальчиков. При этом содержание гормона у беременных с плодом женского пола во II триместре физиологического течения гестации и при плацентарной недостаточности в III триместре было достоверно выше в сравнении с параметрами матерей мальчиков. Кроме того, ученые предполагают, что наибольшее значение для диагностики плацентарных нарушений у беременных с плодом женского пола имеет определение концентрации эстриола, а для матерей мальчиков – К и плацентарного лактогена (ПЛ) [93].

В 2017 году в Швеции ученые изучили уровни андрогенов (тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона) в пуповинной крови на момент родов у 27 девочек и 26 мальчиков и попытались выявить закономерность между их концентрацией и полом плода, а также гестационным возрастом и уровнем глобулина, связывающего половые

стероиды. Результаты исследования А.С. Lundell и соавт. (2017) показали, что у младенцев мужского пола содержание тестостерона (Т) в крови пуповины выше в 1,3 раза, а дигидротестостерона – в 2,4 раза [182].

Многие исследователи ассоциируют появление симптомов угрожающего выкидыша и спонтанной родовой деятельности с дисбалансом стероидных гормонов. Одним из патогенетических механизмов НБ считают снижение в сыворотке крови беременных П на фоне возрастания Э и К [109, 110, 130, 133, 148, 157, 174, 177, 214, 233, 234]. В то же время Q. Хи и соавт. (2017) представили данные об особенностях синтеза половых гормонов у беременных женщин при сроках гестации 6-8 недель, в зависимости от наличия или отсутствия клиники угрожающего выкидыша и вагинального кровотечения [234]. Авторы пришли к заключению, что снижение ДЭАС и метаболитов половых гормонов приводят к снижению эстрогенной активности и развитию кровотечения на ранних сроках беременности.

В исследовании N.A.A. Shehata и соавт. (2018) у женщин с угрожающим выкидышем выявлено снижение П в сочетании с повышением СА-125 [214]. R.N. Pillai и соавт. (2016) представили систематический обзор и метаанализ проспективных исследований, направленных на изучение биохимических маркеров у беременных с угрозой прерывания беременности при сроках от 5 до 23 недель. По их мнению, самую высокую прогностическую ценность в отношении благоприятного развития данной беременности несет сывороточный СА-125, тогда как определение ХГЧ и П – менее информативно [197]. Аналогичные данные были представлены в публикации Z. Wang и соавт. (2018) [232].

В своей работе В.Л. Тришина (2014) оценила влияние препаратов микронизированного П на содержание стероидных гормонов в крови беременных при угрожающем выкидыше [103]. Было доказано отсутствие влияния препаратов П на концентрацию К, ДЭАС и 17-гидроксипрогестерона, но при этом установлена нормализация уровней П и

Э, что способствовало пролонгированию беременности.

В публикации M.D. Stephenson и соавт. (2016) показано, что у пациенток с инструментальными внутриматочными вмешательствами в анамнезе в результате развития хронического эндометрита и формирования рецептивной недостаточности эндометрия имеет место относительный дефицит П (в 70%), тогда как истинный дефицит П выступает причиной НБ лишь у 12% женщин [220]. В связи с этим, по мнению авторов, вполне закономерным является последующее снижение во II и III триместрах синтеза П плацентой, которая формируется в условиях рецептивной недостаточности эндометрия и хронического эндометрита [220].

Хорошо известно, что проявлением дефицита П на поздних сроках беременности может служить синдром бессимптомной короткой шейки матки. По мнению международных экспертов, для объективной оценки рисков спонтанных ПР следует использовать сонографическое измерение длины шейки матки, с применением трансвагинального датчика: укорочение длины шейки матки 30 мм и менее – является маркером ПР до 30%, а при укорочении менее 20 мм – риск ПР возможен у каждой трети беременных [78].

Одной из традиционных теорий об инициации родовой деятельности является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси плода [39, 125]. Согласно этой теории, стимуляция коркового вещества надпочечников плода и синтеза основных стероидов – ДЭАС и К способствует развитию спонтанной родовой деятельности. Вырабатываемый надпочечниками плода К, соединяясь с рецепторами плодных оболочек, стимулирует выработку простагландинов, которые непосредственно влияют на процесс подготовки и инициации родовой деятельности [125]. S. Yael Hoffman и соавт. (2016) в своем исследовании совершили попытку прогнозировать наступление ПР по объему надпочечников плода, определяемому при УЗИ. Авторы отметили снижение объема фетальных надпочечников в группе женщин с ПР [235]. По

их мнению, в результате стресса накануне и в процессе родового акта расход гормонов надпочечников матерью и плодом настолько интенсивен, что основная масса фетальной зоны коркового вещества надпочечников плода исчезает в интранатальном периоде. S. Yael Hoffman и соавт. (2016) предложили гипотезу, что материнский и плодовой стресс в различных его проявлениях таких, как плацентарная недостаточность и гипоксия или внутриутробная инфекция, рефлекторно усиливает продукцию и содержание К в крови матери, тем самым инициируя родовую деятельность [235].

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что в условиях дефицита эндогенного П возникает угроза прерывания беременности, несмотря на срок гестации. По данным отечественной и зарубежной литературы повышение риска НБ обусловлено недостатком П еще на этапе планирования беременности, что диктует необходимость проведения прегравидарной подготовки путем возмещения дефицита П за счет его аналогов [89, 139, 220]. Несмотря на изобилие публикаций, посвященных проблеме НБ, мы не нашли работ, отражающих особенности синтеза стероидных гормонов при пролонгировании беременности после купирования симптомов угрожающего выкидыша в зависимости от пола вынашиваемого плода, а также влияния гормональной дисфункции на формирование органов половой системы плодов мужского пола, что, возможно, позволит расширить имеющиеся представления о патогенезе НБ.

1.2. Течение беременности и исходы родов в зависимости от пола плода

Как известно, плод – это генетически детерминированный фактор, оказывающий существенное влияние на функционирование системы «мать-плацента-плод». В последние годы именно с половой принадлежностью плода некоторые ученые связывают риски развития тех или иных осложнений гестационного процесса.

Существует точка зрения о существовании различной ответной реакции

фетоплацентарного комплекса с учетом пола вынашиваемого плода, проявляющейся характерными изменениями гормонального и иммунного гомеостаза. В своей работе P. Blanco и соавт. (2000) представили данные о влиянии генов Y-хромосомы на экспрессию многих других генов, в том числе и протокадхеринового, который отвечает за формирование головного мозга плода и химические процессы, лежащие в основе трансмиссии нейронов [128].

Имеются также сведения о влиянии уровня половых гормонов на частоту гипоксического поражения мозга у новорожденных. A. Greenough и соавт. (1987) в проведенном исследовании выявили в сыворотке крови недоношенных девочек после перенесенной асфиксии более высокие концентрации катехоламинов, чем у мальчиков, рожденных в аналогичные сроки гестации. Именно с этим фактом ученые связали более благоприятные исходы гипоксических состояний у новорожденных женского пола [154].

С.И. Трухина и соавт. (2018) представили результаты сравнительного анализа успеваемости детей – учащихся 1-8 классов общеобразовательной школы, которые внутриутробно перенесли гипоксию. Согласно полученных данных, успеваемость по основным дисциплинам у мальчиков была ниже, чем у девочек, что, по мнению авторов, объясняется более низкой толерантностью плодов мужского пола к нарушениям гомеостаза в период внутриутробного развития и, в частности, к хронической гипоксии плода [104].

В статье G.C. Di Renzo и соавт. (2007) предложено мужской пол плода относить к отдельным факторам риска неблагоприятного исхода беременности и ПР [142]. А в публикации E. Sheiner и соавт. (2004) показано, что при вынашивании плода мужского пола беременность чаще осложняется гестационным сахарным диабетом, макросомией или задержкой роста плода (ЗРП), истинными узлами пуповины и обвитием ее вокруг шеи плода [215]. Авторы также установили, что у женщин с плодом мужского пола выше риск

ПР, преждевременного излития околоплодных вод по отношению к беременным с альтернативным плодом, при этом у матерей мальчиков увеличивалась частота оперативного родоразрешения, а оценка младенцев мужского пола при рождении по шкале Апгар была ниже, чем у новорожденных девочек [215].

В своем исследовании J. Zeitlin и соавт. (2004) констатировали различия в причинах ПР: при вынашивании плода мужского пола – была более высокая частота преждевременного развития родовой деятельности, но на 1/3 уменьшался риск досрочного родоразрешения в связи с преэклампсией или ЗРП в сравнении с альтернативным плодом [236].

По данным N. Melamed и соавт. (2009), которые изучали гендерное влияние плодов на исходы гестации при многоплодной беременности, частота ПР при дихориальных двойнях с плодами женского пола составила 5,5%, при вынашивании плодов мужского пола возрастала до 9,2%, а в случае двоен с разнополыми плодами – до 7,2%, что указывает на повышение риска досрочного завершения гестации при наличии даже одного плода мужского пола [185].

Кроме того, зарубежные источники литературы свидетельствуют, что недоношенные мальчики подвержены большему риску смертельного исхода по сравнению с девочками, родившимися на том же сроке гестации [171, 187]. Неблагоприятные перинатальные исходы у недоношенных мужского пола связывают с нарушениями в иммунной системе плодов, в результате воздействия относительно высокой концентрации Т на структурную единицу плаценты, что приводит к снижению TNF- α и экспрессии провоспалительных цитокинов в фетоплацентарном комплексе [191]. Помимо этого, мужской пол плода связывают с увеличением частоты инфекционных перинатальных осложнений. Установлено, что половые различия в плацентарном метаболизме витамина D способствуют повышенной иммунной уязвимости плодов мужского пола [190].

Не меньший интерес представляют результаты Н.Б. Колесниковой и соавт. (2011), в которых установлено, что у первобеременных женщин с плодом женского пола течение беременности и родов с большей частотой осложняется тяжелыми формами гестоза, угрозой прерывания, развитием дискоординированной родовой деятельности, и, как следствие, более частым оперативным родоразрешением. В то же время, беременность с плодом мужского пола чаще заканчивается ПР, при этом преобладают преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и нарушения сократительной деятельности матки по типу чрезмерной родовой деятельности, увеличивая тем самым удельный вес послеродовых осложнений, которые авторы связывают с дисбалансом продукции ангиогенных факторов и цитокинов [49]. Снижение концентраций цитокинов и ангиогенных факторов в крови матерей мальчиков Т.Л. Боташева и соавт. (2014) объясняют большей «заинтересованностью» иммунной системы материнского организма к адаптации осложнений гестации в случае беременности плодом женского пола [18]. В других работах Т.Л. Боташевой и соавт. (2014) показано более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза и возрастание гемоглобина у беременных во II триместре при вынашивании плода мужского пола, что способствует появлению транзиторного ацидоза, менее благоприятным показателям биофизического профиля плода, осложняя течение гестации и исходы родов [16, 17].

Следует отметить существование работ в отечественных и иностранных источниках, доказывающих увеличение частоты развития плацентарной недостаточности и гемодинамических нарушений в маточных артериях, сосудах пуповины и средней мозговой артерии плода при беременности с плодом мужского пола [18, 49, 93, 208]. По мнению R.M. Nomura и соавт. (2011) в условиях плацентарной недостаточности у плодов мужского пола повышается риск развития ишемических повреждений миокарда, что подтверждается более высоким содержанием тропонина в пуповинной крови

новорожденных мальчиков в сравнении с показателем у девочек [188]. А. Herbst и соавт. (1997) считают, что мужской пол плода следует отнести к одним из факторов риска развития ацидемии [159]. При этом в исследовании J. Bernardes и соавт. (2009) показано более значимое снижение частоты сердечных сокращений у плодов мужского пола в родах в условиях ацидемии по отношению к параметру альтернативного плода, что способствует увеличению частоты оперативного родоразрешения у матерей мальчиков [127].

Однако следует указать на наличие в зарубежных источниках публикаций, отрицающих влияние половой принадлежности вынашиваемого плода на частоту акушерской патологии и ПР [207, 225]. Вместе с тем P.J. Teoh и соавт. (2018) в своей работе, все же установили риск повышения спонтанных ПР у беременных с плодами мужского пола, но только тех, которые относились к низкой группе риска [225].

Учитывая неоднозначность результатов проведенных ранее исследований, посвященных определению значения пола плода в развитии осложнений гестации и ПР, один из разделов настоящей работы мы посвятили решению именно этой задачи.

1.3. Влияние соматической патологии и осложнений гестации на процесс формирования органов половой системы плода

Общепризнанным является факт поэтапного развития половой системы плода. В период эмбриогенеза формирование полового тракта определяется взаимодействием генетического, внутренних и внешних эпигенетических факторов. Генетический механизм ассоциирован с набором половых хромосом. К внутренним эпигенетическим факторами относятся ферментные системы и гормоны, а к внешним – факторы окружающей среды, такие как питание, заболевания, вредные привычки матери и т.д.

Стадия индифферентной гонады занимает первые 6 недель

гестационного процесса, при этом отсутствуют морфологические различия гонад мужского и женского пола. С 8-10 недели индифферентного развития в соответствии с набором генов происходит дифференциация гонады. Внутренние и наружные половые органы по мужскому типу формируются после 10-12 недели в условиях активной деятельности фетальных яичек, обеспечивающих синтез Т, и наличия в достаточной концентрации антимюллера гормона. Образование Т в этот период происходит в клетках Лейдига мозгового слоя гонады. К 14 неделе концентрация этого гормона у плода достигает пубертатных значений [32].

Следует отметить, что формирование женского фенотипа осуществляется независимо от влияния гормонов в антенатальный период, в связи с чем предложен термин «автономной тенденции плода к феминизации». В то же время, становление мужского фенотипа происходит в результате активного воздействия Т на развивающийся эмбрион [71].

Воздействие различных неблагоприятных условий в период эмбриогенеза отражается на строении и функционировании гонад. Такие условия наиболее часто возникают в результате развития гипоксии плода, которая сопутствует многим акушерским осложнениям. Литературные источники утверждают, что повреждение гонад на антенатальном этапе приводит к нарушению их постнатального морфофункционального состояния, которое в дальнейшем может стать предпосылкой к развитию патологии половых органов у детей или проявиться в форме эндокринопатий, иммунодефицитных состояний, а также расстройствами репродуктивной функции [4, 68, 69, 72, 76].

Результаты исследования Л.С. Куприяновой (2014) показали, что осложненная беременность у матерей девочек приводит к развитию яичников по гипопластическому типу, при снижении их функциональной активности [53].

Не меньшего внимания заслуживают причины повреждения на

антенатальном этапе фетальных яичек, которые могут способствовать нарушению их эндокринной и сперматогенной функций. Со стороны гонад мужского пола чаще наблюдается гипоплазия яичек, которая проявляется комплексом симптомов тестикулярной недостаточности – гипогонадизмом. 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 [6].

К сожалению, в доступной литературе существует незначительное количество работ, отражающих влияние различных осложнений гестации на развитие нарушений в репродуктивных органах плода. На сегодняшний день наиболее изучено влияние хронической гипоксии плода на развитие яичек [68, 72, 76]. В результате морфологического исследования яичек плодов с аномалиями полового развития, ученые обнаружили негармоничное формирование структур, которые обеспечивают генеративную и эндокринную функции. По мнению авторов, морфофункциональное состояние яичек уже при рождении ребенка позволяет судить о тяжести и длительности внутриутробного кислородного голодания. Имеются сведения о снижении уровня Т и ХГЧ в сыворотке крови младенцев, рожденных после перенесенной гипоксии [69].

В экспериментальной работе Г.Н. Масляковой и соавт. (2017), которая заключалась в моделировании хронической гипоксии у крысят в антенатальном периоде, при гистологическом анализе ткани яичек обнаружены признаки задержки и нарушения развития яичек, что проявлялось снижением количества канальцев, уменьшением их диаметра и площади при одновременном увеличении площади стромы, а при иммуногистохимическом исследовании было выявлено снижение пролиферативного потенциала и увеличение апоптоза гоноцитов, клеток Лейдига и Сертоли [68].

По данным Т.В. Палатовой и соавт. (2018), у плодов, умерших в антенатальный или ранний неонатальный период, от матерей с патологическим течением гестации, при морфологическом анализе тестикул установлены: дестабилизация процессов пролиферации и дифференцировки сперматогенного эпителия, интерстициальных эндокриноцитов, активация ангиогенеза и избыточный рост соединительной ткани, что, помимо формирования аномального строения гонад, могло бы привести к нарушению репродуктивной функции в дальнейшем [76]. В своем исследовании авторы представили результаты морфологического изучения строения яичек у плодов и новорожденных, умерших в разные сроки перинатального периода в результате асфиксии или родовой травмы, которые были разделены на группы, в зависимости от сопутствующих заболеваний матери и осложнений беременности. Сравнительный анализ показал, что при нормальном течении беременности наблюдался эупластический тип строения тестикул. У плодов беременных с соматическими или хроническими инфекционными заболеваниями имел место гипопластический тип строения гонад: уменьшение активных форм клеток Лейдига и размеров клеток Сертоли на фоне увеличения количества соединительной ткани в строме. При длительном течении гестоза и острых инфекционных заболеваниях в период гестации, у плода формировался гиперпластический тип яичка, характеризующийся значительным увеличением размеров и количества активных форм клеток Лейдига, уменьшение размеров ядер в клетках Сертоли, что, по мнению Т.В. Палатовой и соавт. (2018) связано с изменением секреции ХГЧ [76]. Полученные сведения ученых доказывают влияние тяжести и продолжительности заболеваний матери, а также осложнений беременности на строение тестикул плодов мужского пола.

В публикации Е.В. Уваровой и соавт. (2008) по теме гипогонадотропного гонадизма важная роль в развитии яичек отводится Т, снижение концентрации которого может привести к отклонениям

физиологического процесса, при этом дефицит гормона до 14 недель гестации будет способствовать нарушениям формирования пола плода различной степени выраженности, а после этого срока – недоразвитию наружных половых органов [105].

Как известно, субстратом для синтеза Т у плодов мужского пола является натуральный П [99]. Кроме того, существуют данные о наличии большого количества рецепторов П в головном мозге плода мужского пола, при этом в мозге плодов женского пола наблюдается практически полное их отсутствии [114]. По заключению З.С. Ходжаевой и соавт. (2016), именно распространенность прогестероновых рецепторов в головном мозге во многом определяет дальнейшую половую дифференцировку и сексуальное поведение человека [114].

Таким образом, на основании проведенного тематического обзора литературных источников можно смело сделать вывод о том, что недостаточность плаценты, сопровождаясь нарушением ее белковообразующей и гормоносинтезирующей функций, также, как и хроническая гипоксия плода в сочетании с соматической патологией и осложнениями гестации, будут оказывать негативное воздействие на процесс онтогенеза фетальных яичек. Однако до настоящего времени отсутствуют сведения о влиянии гормональной дисфункции, возникающей при угрожающем выкидыше на процесс формирования органов половой системы плода мужского пола, что требует дополнительного изучения этого вопроса.

1.4. Современные подходы к лечению различных форм невынашивания беременности

Поскольку НБ рассматривается как мультифакторное заболевание, то лечение должно быть комплексным, с обязательным воздействием на основной патогенетический фактор. Всем известно, что терапия в I триместре гестации ограничена в связи с возможным эмбриотоксичным и тератогенным

эффектом лекарственных препаратов.

В настоящее время лечение угрожающего прерывания беременности в ранние сроки регламентировано письмом 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)».

Согласно существующему руководству, начавшийся выкидыш, сопровождающийся болевым синдромом и кровянистыми выделениями из половых путей, является показанием для госпитализации в гинекологическое отделение и назначения симптоматической терапии, направленной на купирование клинических проявлений. Для снятия выраженного болевого синдрома применяются препараты спазмолитиков (дротаверина гидрохлорид 40-80 мг внутривенно или внутримышечно). С целью гемостаза и для купирования кровотечения рекомендовано использование препаратов транексамовой кислоты внутривенно капельно по 500-1000 мг в сутки в течение 3 дней в случае обильных кровянистых выделений, а при умеренной интенсивности кровянистых выделений препарат назначается внутрь по 250-500 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней. Среди показаний для назначения препаратов П в I триместре гестации выделены только профилактика привычного и угрожающего выкидыша, вследствие недостаточности П.

За последние годы проведено огромное количество исследований, в которых доказано позитивное действие гормональной терапии при невынашивании для снижения риска потери беременности [31, 40, 46, 66, 75, 89, 94, 95, 96, 103, 228, 130, 133, 150, 153, 155]. Следует вспомнить, что начало применения аналогов П с целью лечения НБ относят к 1983 году, когда для купирования симптомов угрожающего выкидыша впервые использовали микронизированный П в начальной суточной дозе 1600 мг [143].

Результаты исследования Н.А. Осиповой (2014) показали снижение

риска ранних абортс на 62% при назначении П в I триместре гестации [75]. По данным Н. Сarp (2012) частота самопроизвольного выкидыша при применении препаратов П уменьшается на 47% [132]. В публикации D. Garratt и соавт. (2017) доказана польза П для предотвращения прерывания беременности даже после начала медикаментозного аборта [150].

Однако, в тексте клинических рекомендаций имеются ссылки и на работы, свидетельствующие о сомнительной эффективности использования гестагенов с лечебной целью. Так, С.Л. Воскресенский и соавт. (2017) не установили принципиальной разницы в эффективности при купировании симптомов угрозы НБ в I триместре препаратами П в сравнении с применением спазмолитиков, при этом различные подходы при лечении в группах не отразились на течении беременности и исходах родов [21].

Следует признать, что до настоящего времени в кругах научного общества акушеров-гинекологов и среди практикующих врачей продолжаются дискуссии о тех или иных предпочтениях при выборе гормонального препарата для терапии НБ и сроках ее проведения.

Результаты систематического обзора Н.Ј. Lee и соавт. (2017), X.X. Wang и соавт. (2019), а также рандомизированного контролируемого исследования J.Y.S. Siew и соавт. (2018) свидетельствуют об отсутствии преимуществ, как у дидрогестерона, так и микронизированного П по достижению эффекта в профилактике и лечении угрожающего выкидыша, но еще раз доказывают эффективность гормональной терапии при данной патологии [175, 218, 231].

На сегодняшний день хорошо известны рекомендуемые схемы назначения препаратов П:

- ▮ для дидрогестерона – 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов угрожающего выкидыша; при привычном выкидыше препарат назначают по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением.
- ▮ для микронизированного П – по 100-200 мг 2 раза в сутки

(интравагинально), до 12 недели гестации при привычном и угрожающем выкидыше.

Однако, следуя обновленной инструкции по использованию микронизированного П, рекомендуемая доза препарата при угрожающем выкидыше или для предупреждения привычного выкидыша составляет 200-600 мг в сутки ежедневно в I и II триместрах гестации. Кроме того, возможно назначения этого лекарственного средства как интравагинально, так и внутрь – перорально. А продолжительность его применения (в обычной дозе 200 мг) возможна по 34 неделю беременности для предупреждения ПР.

Безусловно, согласно инструкции и клиническим рекомендациям, не допустимо одновременное назначение однонаправленных по фармакологическому действию препаратов и превышение их дозировки. Доказано, что назначение постельного режима при начавшемся выкидыше не повышает частоту благоприятных исходов беременности. Также отсутствуют убедительные доказательства эффективности и обоснованности применения препаратов магния при выкидыше в ранние сроки беременности.

При поступлении пациенток с клиникой угрожающего выкидыша в стационар истинная его причина, как правило, остается не всегда установленной. В итоге, несмотря на множество различных причин данного осложнения гестации, назначение препаратов П считается патогенетически обоснованным.

Выявление инфекционного фактора НБ требует коррекции терапии с использованием антибиотиков, иммуноглобулина (при острых герпес-вирусных инфекциях – иммуноглобулин человека нормальный 10% – 50 мл внутривенно через день № 3) или препаратов интерферона (виферон после 14 недель гестации) [23, 70, 167].

В связи с отсутствием «специфических» методов терапии иммунопатологических нарушений, которые лежат в основе АФС, ведение этой группы беременных основывается на коррекции гемостазиологических

нарушений с помощью антикоагулянтов (антагонисты витамина К, низкомолекулярные гепарины) и антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) [205]. А. Antovic и соавт. (2018), а также J. Alijotas-Reig и соавт. (2018) при лечении беременных с АФС получили благополучный исход в 71% наблюдений, используя в схеме низкие дозы аспирина (75-100 мг/сутки) и нефракционированный гепарин в профилактической или терапевтической дозах [122, 124]. При этом авторы рекомендуют продлевать терапию низкомолекулярными гепаринами в течение 6-12 недель после родов для профилактики тромбоза.

Варианты лечения угрожающих ПР подробно отражены в клиническом протоколе «Преждевременные роды», который был разработан в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и утвержден МЗ РФ от 17.12.2013 г. № 15-4/10/2-9480. При развитии родовой деятельности необходимо назначение токолитической терапии в течение 48 часов, с целью проведения курса антенатальной кортикостероидной терапии при сроках гестации 24-34 недель для подготовки системы сурфактанта и профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. В качестве токолитиков в арсенале врачей на сегодняшний день имеются: селективные β_2 -адреномиметики, блокаторы рецепторов окситоцина и блокаторы кальциевых каналов [8, 81]. Установлено, что только со срока 26 недель в матке появляются адренэргические рецепторы, в связи с чем использование β_2 -адреномиметиков ранее этого срока нецелесообразно. Эффект от их использования отмечают в течение 2-3 суток, но, как правило, этого времени достаточно для завершения кортикостероидной терапии. Токолитики из группы β_2 -адреномиметиков чаще, в сравнении с блокаторами окситоциновых рецепторов и кальциевых каналов, вызывают побочные эффекты в виде тахикардии, гипотонии, слабости, тошноты и головокружения, в связи с чем продолжение токолиза не всегда возможно [8].

В то же время, несмотря на минимальную частоту побочных эффектов, эффективность блокаторов окситоциновых рецепторов (атосибана) во многом зависит от сроков начала токолитической терапии [55, 81]. На сегодняшний день в России блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) не зарегистрированы в качестве токолитического средства, в связи с чем для использования его предполагается обязательное оформление информированного согласия пациентки, также, как и при назначении индометацина.

Многие ученые связывают ПР с дефицитом магния и рекомендуют восполнять его с помощью использования лекарственных форм для приема внутрь, желательно в сочетании с синергистом витамином В6 [27, 29]. Следует отметить, что в настоящее время сернокислая магнезия не применяется в качестве токолитического средства. Однако по рекомендациям Комитета по акушерству Американского колледжа акушеров-гинекологов АСОG, получившего на основании многоцентровых исследований убедительные данные о нейропротективном эффекте магния сульфата и снижении частоты церебрального паралича у недоношенных новорожденных, а также согласно заключения других зарубежных ученых, возможно назначение этого препарата при угрожающих ПР до сроков гестации 30-32 недели [120, 138, 221].

Особое внимание стоит уделить использованию препаратов П для профилактики и купирования симптомов ПР. По данным мировой литературы, назначение гестагенов у женщин с ПР в анамнезе снижает риск досрочного родоразрешения на 35% [144, 195, 202, 203]. В результате многочисленных исследований за последние годы обнаружено многообразие положительных эффектов П, среди которых, помимо гестагенного и иммуномодулирующего воздействий, отмечены: подавление синтеза простагландинов, снижение чувствительности миометрия к окситоцину, блокирование поступления кальция в клетку, увеличение количества б-

адренергических рецепторов, что делает их буквально незаменимыми в акушерстве. В работе Ю.С. Доброхотовой и соавт. (2015) установлено, что добавление микронизированного П к базовой терапии при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) способствует пролонгированию беременности и улучшению перинатальных исходов [28]. Pustotina O. (2017) представила сведения об эффективности использования препаратов П, в сравнительном аспекте, для профилактики ПР при укорочении шейки матки, при этом позитивный результат был получен у 94,1% женщин независимо от составляющего гормонального компонента [200].

До появления работ, свидетельствующих о способностях П блокировать экспрессию окситоциновых рецепторов и стимуляцию сокращений миометрия простагландинами, назначение аналогов П после 15-17 недель представлялось необоснованным, так как большие надежды возлагались на эндокринную функцию плаценты.

По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (2014) дополнительное назначение микронизированного П перорально в составе комплексной терапии для профилактики ПР при сроках гестации 28-32 недели позволяет сократить продолжительность инфузии гексапреналина в 1,4 раза и уменьшить его общую дозу – в 1,5 раза, за счет седативного и токолитического действия П, что приводит к снижению риска повторных госпитализаций в 1,3 раза [88].

Результаты исследования Г.И. Резниченко и соавт. (2016) доказали, что при применении сублингвальной формы микронизированного П в комплексе лечебных мероприятий женщинам с угрозой ПР частота их сократилась в 2 раза, при этом удельный вес осложнений в течении родов снизился в 1,5 раза, а перинатальные исходы улучшились в 2,5 раза [84]. Авторы в своей публикации также отметили отсутствие негативного влияния приема П на функцию печени.

Кроме того данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют, что включение гестагенов в комплексную терапию

беременных с миомой матки способствует эффективному снижению частоты ПР [9, 230].

Геряк С.Н. и соавт. (2017) назначали микронизированный П в составе комплексной терапии угрожающих ПР у женщин с перенесенными во время беременности инфекционными заболеваниями. Учеными было зафиксировано более быстрое купирование болей, снятие тревожности и снижение уровня провоспалительных цитокинов при дополнительном применении П [23]. В работе О.В. Дядичкиной и соавт. (2016) установлен иммуномодулирующий эффект от вагинального введения экзогенного П, который заключался в снижении повышенной спонтанной окислительной активности нейтрофилов у пациенток с угрожающими ПР [33]. В то же время, О.М. Shabaan и соавт. (2018) опубликовали результаты исследования, свидетельствующие о недостаточном эффекте использования вагинальных форм П при многоплодной беременности после 28 недель гестации [213]. Возможно, именно эпизодическое назначение препаратов П (короткими курсами, в зависимости от клинических симптомов угрожающего аборта или ПР) дискредитирует их позитивные свойства при лечении различных форм НБ.

В заключении представленного литературного обзора следует подчеркнуть, что несмотря на широкое внедрение в работу практикующих врачей разработанных протоколов и клинических рекомендаций по ведению женщин с НБ, достаточный арсенал лекарственных препаратов с широкой доказательной базой их эффективности при лечении и профилактики данной патологии, проблема ПР не утратила своей актуальности по сей день. Вместе с тем, до настоящего времени не выполнялись работы, посвященные изучению влияния угрожающего выкидыша и препаратов П на формирование половой системы плодов мужского пола. Решению этой задачи и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

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

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.

2.2. Методы исследования

Беременным во всех группах проводили стандартное клинико-лабораторное обследование, в соответствии с приказом № 572н. При опросе

женщин особое внимание уделяли анамнестическим данным, наличию сопутствующих генитальных и соматических заболеваний, осложнений в течении настоящей беременности.

Для определения характерных особенностей функционирования системы «мать-плацента-плод» в зависимости от пола плода и объема лечебных мероприятий угрожающего выкидыша, мы дополнительно включили комплекс лабораторных и инструментальных исследований.

Изучение стероидных гормонов

Оценка гормонального фона у беременных при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели проводилась 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. Содержание 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 (рисунок 2) и цифровом ультразвуковом сканере премиум-класса Voluson E8 (GE Healthcare) (США) с использованием конвексных датчиков С1-5-D с частотой 2-5 МГц, 4D RAB6-D с частотой 2-8

МГц и внутрисполостного датчика IC5-9-D с частотой 4-9 МГц.

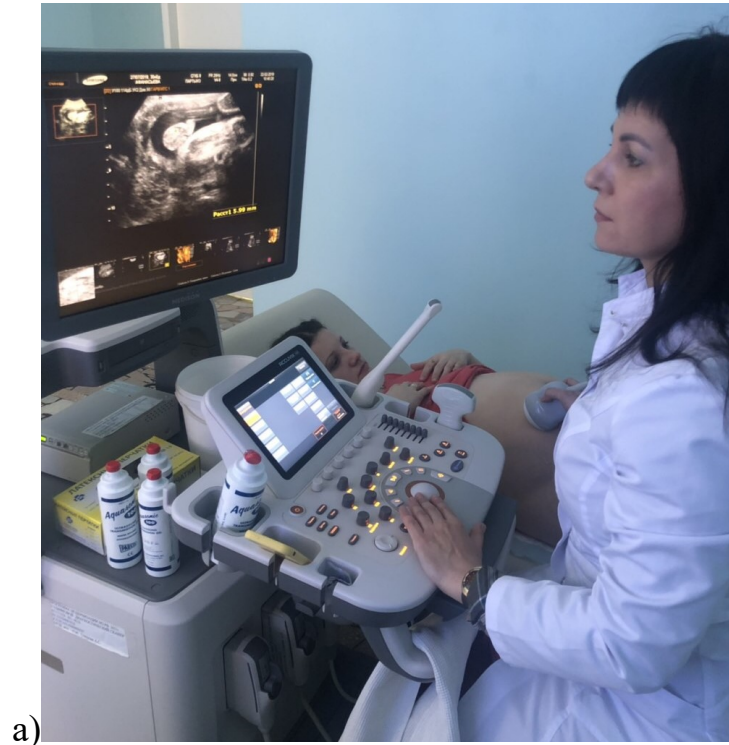


Рисунок 2. Аппараты: а) Samsung Medison Accuvix XG (Корея) и б) Voluson E8 (GE Healthcare) для комплексного УЗИ с доплерометрией.

При обзорной эхоскопии оценивали акушерскую ситуацию в целом: положение и предлежание плода в матке; параметры фетометрии и половой

принадлежности плода; количество околоплодных вод; локализацию, структуру и степень зрелости плаценты; длину шейки матки по данным цервикометрии. При цервикометрии, помимо измерения длины шейки матки и оценки состояния внутреннего зева, характеризующих состояние шейки матки и свидетельствующих о наличии ИЦН, мы рассчитывали также отношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева. В норме данный показатель соответствует $1,53 \pm 0,03$. Прогностическим признаком угрозы прерывания беременности является снижение его до $1,16 \pm 0,04$. Основными признаками, характеризующими наличие ИЦН, являются укорочение шейки матки до 25 мм и менее и расширение цервикального канала на уровне внутреннего зева более 10 мм.

Дополнительно у беременных с плодом мужского пола проводили оценку особенностей развития половой системы плода с 20 по 34 недели гестации. Размеры мошонки плода определяли в плоскости, при которой срединный шов визуализировался по центру, разделяя мошонку на две равные части. В этой же проекции мы измеряли длину мошонки – от корня полового члена плода до наиболее удаленной точки противоположного контура мошонки, и толщину – перпендикулярно к длине (рисунок 3).

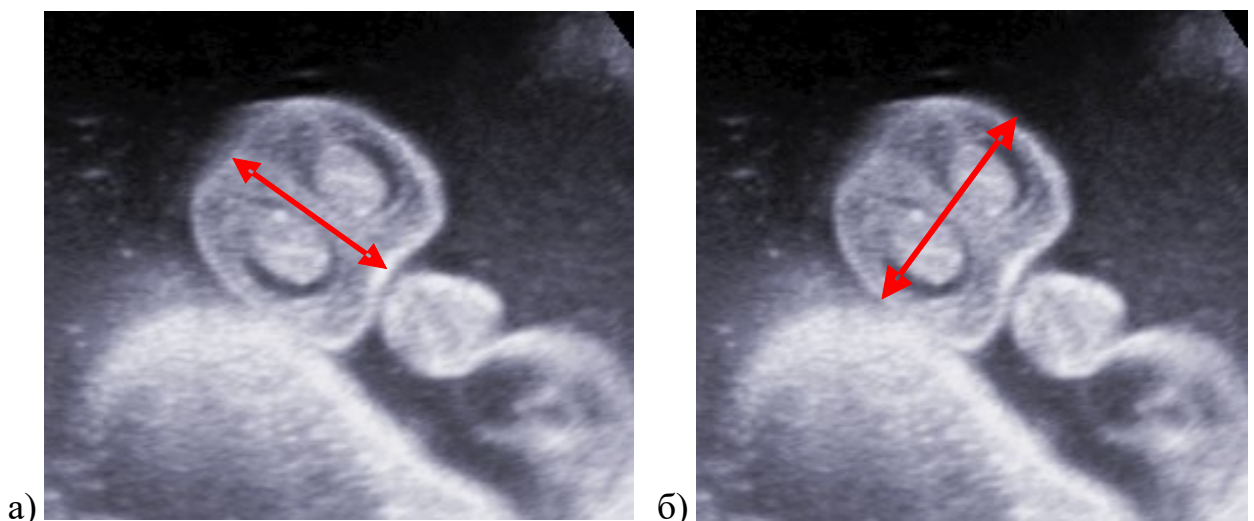


Рисунок 3. Эхограмма половых органов плода мужского пола при сроке гестации 32 недели: измерение длины (а) и толщины (б) мошонки плода.

Объем мошонки рассчитывался в мм^3 по эмпирической формуле:

$V=0,523 \times n \times c^2$, где n , c – длина и толщина мошонки, соответственно, а значение 0,523 – постоянный коэффициент.

Измерение длины полового члена осуществляли от корня до головки, толщины – в месте его максимальной ширины (рисунок 4).

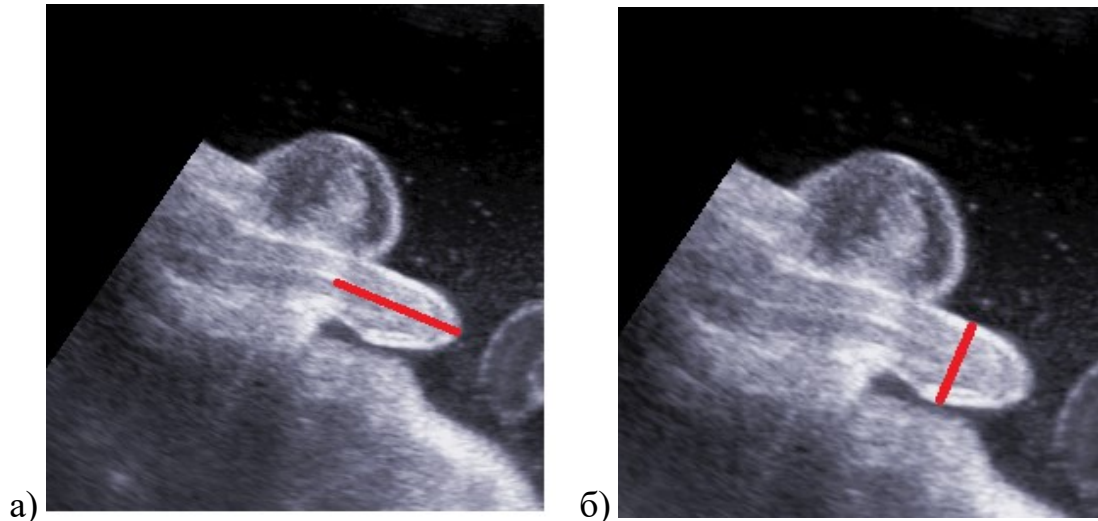


Рисунок 4. Эхограмма половых органов плода мужского пола при сроке гестации 32 недели: измерение длины (а) и толщины (б) полового члена плода.

Длину яичка определяли в проекции, где гиперэхогенная полоска средостения яичка визуализировалась по центру изображения. Перпендикулярно к центру полученной длинной оси вычисляли короткую ось, которая характеризовала толщину яичка (рисунок 5). Объем яичек также рассчитывали по формуле: $V=0,523 \times n \times c^2$, где n , c – соответственно, длина и толщина яичка в мм, а 0,523 – постоянный коэффициент [80].

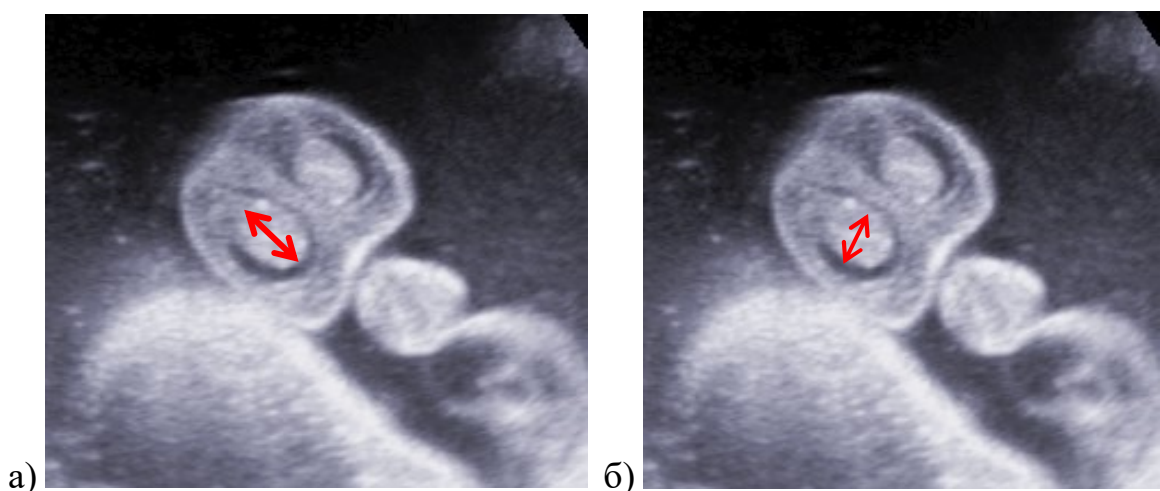


Рисунок 5. Эхограмма половых органов плода мужского пола при сроке гестации 32 недели: измерение размеров яичка плода: а) - длина яичка, б) - толщина яичка.

Во всех группах беременных также выполняли определение качественных параметров доплерометрии маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков. В режиме реального времени при сроках 18-21 и 30-34 недели (в период проведения скрининговых исследований) изучали кривые систолической и диастолической скоростей кровотока в маточных артериях, гемодинамику в сосудах пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. Для сравнительного анализа полученных данных использовали определяемые значения индекса резистентности (IR), систолодиастолического отношения (S/D) и пульсационного индекса (PI) в сосудах маточно–плацентарно–плодового комплекса.

Морфологическое исследование плацент выполняли по методике А.П. Милованова (1999). При визуальной оценке обращали внимание на размеры и массу плаценты, наличие в ней тромбов и участков обызвествления, состояние пуповины и плодных оболочек. Для последующей микроскопии брали участки ткани плаценты с периферии и из центральных ее отделов, которые после фиксации в парафине, подвергали стандартной гистологической обработке. Для окраски гематоксилином и эозином готовили срезы плаценты толщиной не более 5 мкм.

Для **математической обработки** полученных результатов исследования использованы пакеты Statistica 7.0, SPSS 17, а также статистические функции MS Excel'2013. Статистический анализ проводили в соответствии со шкалой измерения признака и видом его распределения. 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 $p < 0,05$.

2.3 Клиническая характеристика групп проспективного исследования

Для изучения влияния угрожающего выкидыша на функцию маточно-плацентарно-плодового комплекса и формирование органов половой системы плода мужского пола на этапе проспективного исследования было выделено 4 группы беременных при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели. В 1 и 2 группах у женщин с плодом мужского пола при настоящей беременности были зафиксированы клинические и ультразвуковые признаки угрожающего выкидыша в сроки от 6 до 11 недель гестации, что сопровождалось лечением в условиях стационара.

В **1 основную группу** (n=63) вошли женщины с плодом мужского пола и угрозой прерывания в I триместре, которые, помимо стандартной терапии угрожающего выкидыша, дополнительно и длительно (до 34 недель гестации) получали препараты прогестерона (дидрогестерон 20-60 мг в сутки или микронизированный прогестерон 200-600 мкг в сутки).

Во **2 группе сравнения** (n=44) лечение клинических симптомов угрожающего прерывания беременности в I триместре ограничивалось в условиях стационара только назначением спазмолитической и гемостатической терапии, а препараты П в этой группе использовались лишь у 18 из этих женщин (40,9%), при этом продолжительность их приема не превышала 3-х недель.

Контрольные группы составили женщины с физиологическим течением гестации при сроках 18-21 и 30-34 недели, беременность которых закончилась срочными родами, с плодами мужского (**3 группа** – n=40) и женского пола (**4 группа** – n=40).

Возраст беременных варьировал от 17 до 42 лет и средний возраст в группах не имел достоверно значимых отличий ($p>0,05$) (таблица 1). Обращало на себя внимание, что практически каждая вторая женщина, включенная в группы исследования, принадлежала возрастному интервалу от 21 до 30 лет (рисунок 6).

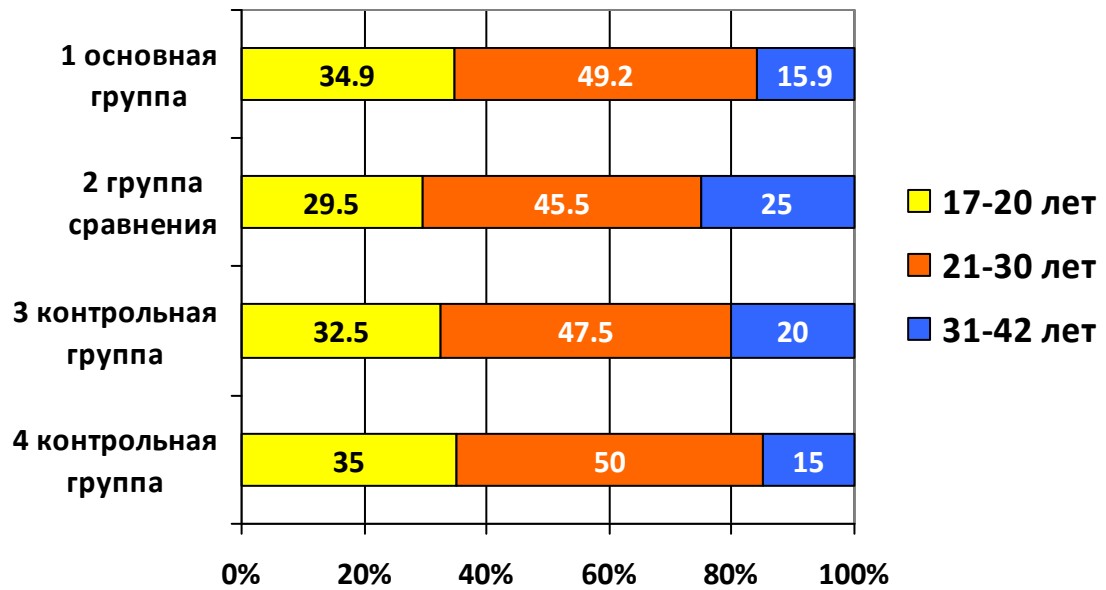


Рисунок 6. Распределение беременных в группах по возрасту.

По социальному положению во всех группах преобладали неработающие беременные (рисунок 7).

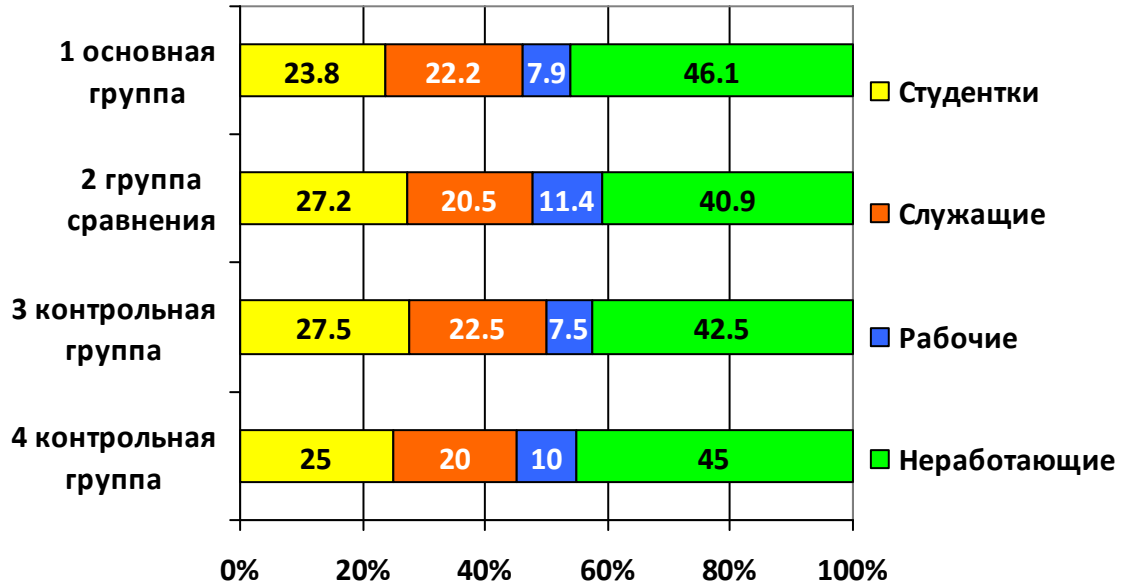


Рисунок 7. Социальное положение беременных в группах.

При детальном анализе акушерского анамнеза установлено, что во всех группах преобладали повторнородящие женщины (таблица 1). При этом в

контрольных группах удельный вес срочных родов превышал аналогичный показатель 1 основной группы и 2 группы сравнения, в то время, как преждевременные роды в анамнезе были прослежены только у беременных с осложненным течением гестации в I триместре (таблица 1).

Таблица 1. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах беременных женщин

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=63)	2 группа сравнения (n=44)	3 контрольная группа (n=40)	4 контрольная группа (n=40)				
Возраст, лет	25,8±5,34	26,1±6,57	25,5±4,86	24,5±6,31				
Акушерско-гинекологический анамнез								
	n	%	n	%	n	%	n	%
Роды срочные	30	47,6	21	47,7	24	60,0	25	62,5
Роды преждевременные	10	15,9	7	15,9	0	0	0	0
Искусственный аборт	25	39,7	16	36,4	6	15,0	7	17,5
Самопроизвольный аборт	22	37,9	17	38,6	0	0	0	0
Несостоявшийся выкидыш	4	6,3	3	6,8	0	0	0	0
Хронические воспалительные заболевания внутренних гениталий	21	33,3	16	36,4	3	7,5	2	5,0
Эктопия/эктропион шейки матки	4	6,3	3	6,8	2	5,0	3	7,5
Миома матки	2	3,2	1	2,3	0	0	0	0
Бесплодие	3	4,8	2	4,5	0	0	0	0
Нарушения менструального цикла	8	12,7	6	13,6	0	0	0	0

В связи с этим, первые роды предстояли в 1 основной группе только в 36,5% наблюдений (n=23), во 2 группе сравнения – в 36,4% (n=16), в 3 контрольной группе – в 40% (n=16) и в 4 контрольной группе – в 37,5% (n=15). Однако, следует отметить, что первобеременные женщины встречались только в 3 и 4 контрольных группах, соответственно, в 25%

(n=10) и 20% (n=8) случаях. В 1 основной группе и 2 группе сравнения анамнез был отягощен самопроизвольными выкидышами у каждой 4 пациентки, а частота искусственного аборта в этих группах более, чем в 2 раза превышала показатели контрольных групп (рисунок 8).

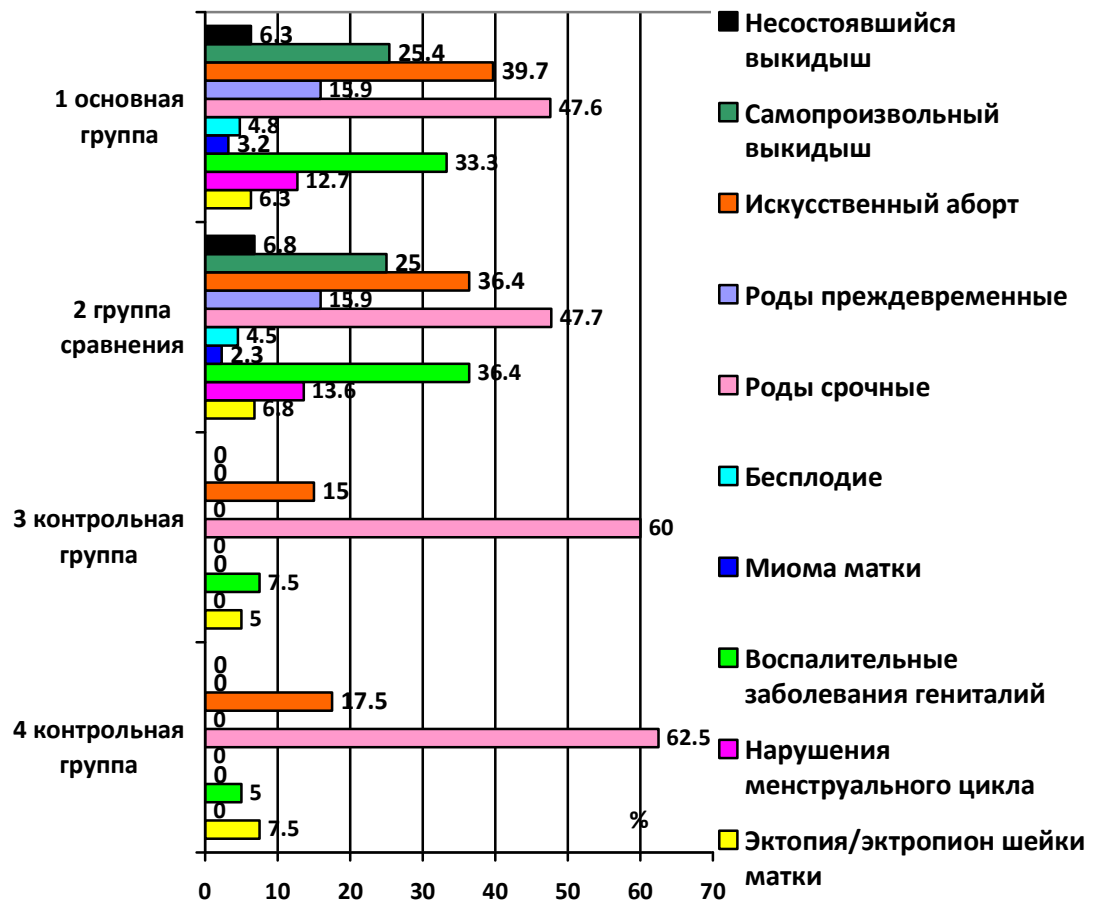


Рисунок 8. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах.

Из гинекологических заболеваний в 1 основной и 2 сравнительной группах преобладали практически с одинаковой частотой хронические воспалительные процессы и нарушения менструального цикла, удельный вес которых значительно превышал данные контрольных групп. В единичных наблюдениях у беременных с осложненным течением гестации в I триместре были выявлены в анамнезе бесплодие и миома матки небольших размеров, а частота обнаружения доброкачественных заболеваний шейки матки достоверно не отличалась друг от друга во всех группах и не превышала 7,5% (таблица 1, рисунок 8).

Изучение соматического анамнеза беременных показало снижение индекса здоровья в группах женщин с осложненным течением гестации в I триместре (таблица 2).

Таблица 2. Экстрагенитальные заболевания в группах беременных женщин

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)		4 контрольная группа (n=40)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Вегетососудистая дистония	9	14,3	6	13,6	0	0	1	2,5
Хронический гастрит	11	17,5	8	18,2	1	2,5	2	5,0
Пиелонефрит	10	15,9	7	15,9	0	0	0	0
Анемия	20	31,7	15	34,1	5	12,5	6	15,0
Хронический тонзиллит	6	9,5	4	9,1	1	2,5	0	0

Среди экстрагенитальных заболеваний у беременных 1 основной группы и 2 группы сравнения чаще были отмечены очаги хронической инфекции (хронический гастрит, пиелонефрит, тонзиллит), вегетососудистая дистония (таблица 2, рисунок 9).

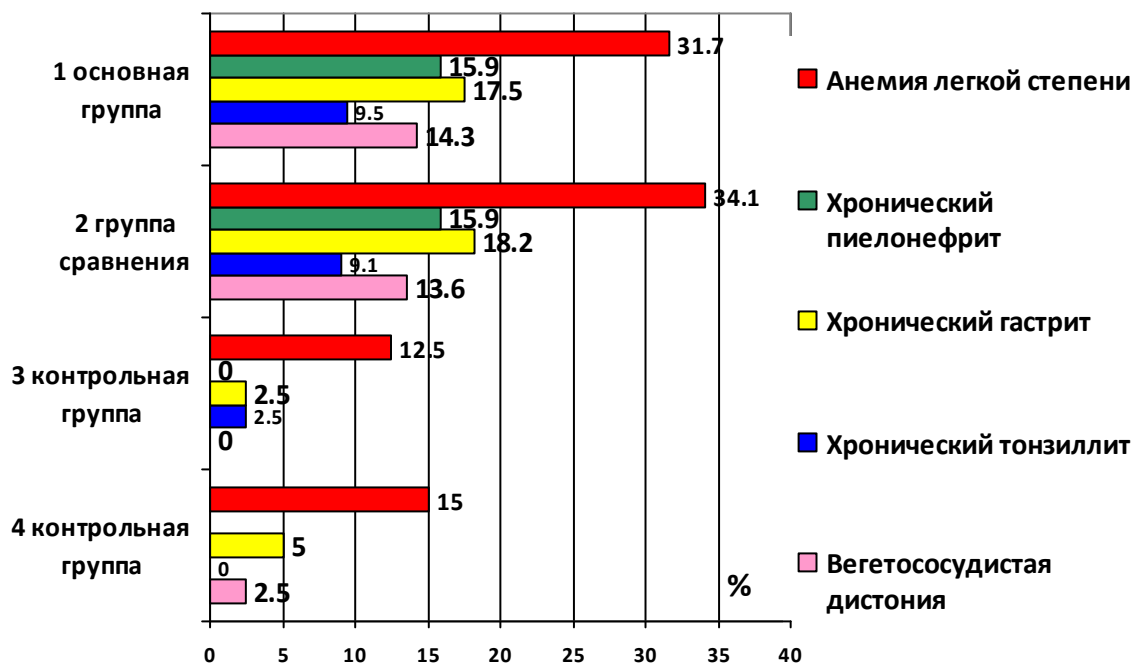


Рисунок 9. Частота экстрагенитальных заболеваний в группах беременных.

А удельный вес сочетания беременности с анемией в этих группах в 2 раза превышал значения аналогичного параметра в контрольных группах.

Анализируя характер течения настоящей беременности в группах следует подчеркнуть наличие клинических (болевого синдром и кровянистые выделения из половых путей) и ультразвуковых признаков угрожающего выкидыша (гипертонус миометрия, ретрохориальная гематома) при сроках гестации 6-11 недель у всех женщин 1 основной группы и 2 группы сравнения, что сопровождалось лечением в условиях круглосуточного стационара. Во всех случаях беременность была пролонгирована. Кроме того, в этих группах в 2,5 раза чаще фиксировались признаки токсикоза I половины беременности в сравнении с данными контрольных групп (рисунок 10).

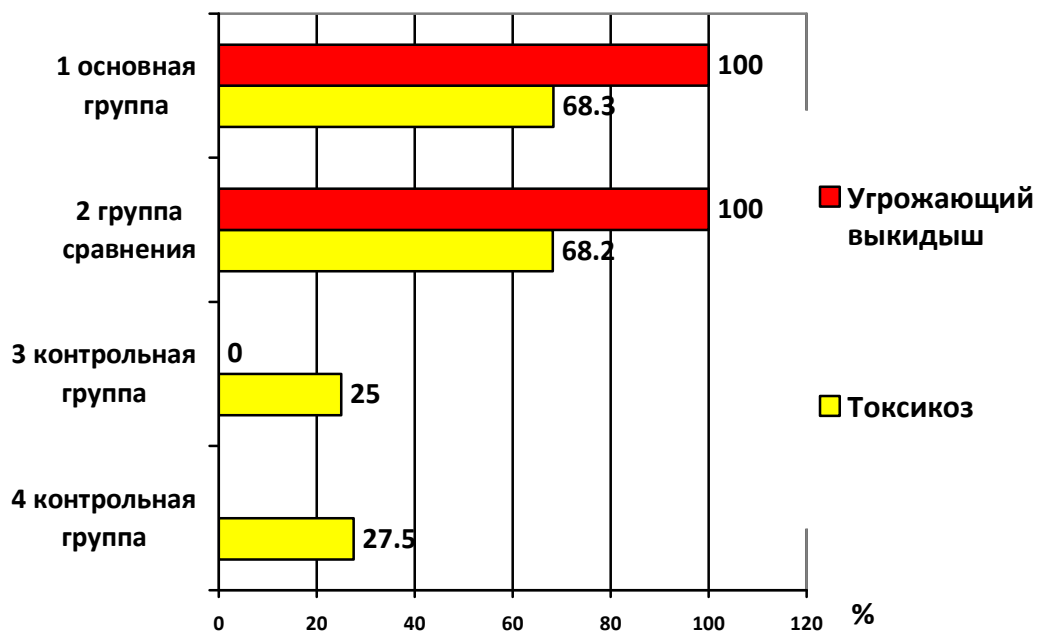


Рисунок 10. Особенности течения настоящей беременности до I ультразвукового скрининга в группах.

Результаты I ультразвукового скрининга при сроках гестации 11-14 недель (согласно приказу №572н) позволили выявить следующие особенности в группах. Размеры эмбриона у беременных всех групп соответствовали сроку аменореи, маркеры хромосомных аномалий развития плода не были констатированы ни в одном наблюдении. Однако, при

выполнении УЗИ почти у половины пациенток 1 основной группы (n=30; 47,6%) был отмечен гипертонус миометрия, а у 9 женщин (14,3%) визуализировалась ретрохориальная гематома. Похожие результаты прослеживались и во 2 группе сравнения, соответственно у 45,5% (n=20) и 13,6% беременных (n=6). В 3 и 4 контрольных группах повышенный тонус матки был зафиксирован лишь у 4 женщин с плодом мужского пола (10%) и 5 – с плодом женского пола (12,5%), а ультразвуковых признаков отслойки плодного яйца в контрольных группах не было обнаружено.

Вместе с тем, при визуализации яичников обращало на себя внимание уменьшение размеров желтого тела или его отсутствие у большинства обследуемых 1 основной и 2 сравнительной групп (таблица 3). Киста желтого тела (от 3 до 4,5 см) диагностировалась в единичных наблюдениях только в группах беременных с плодом мужского пола. При этом частота констатации нормальных размеров желтого тела (от 2,0 до 2,2 см) в 1 основной группе и во 2 группе сравнения была ниже более, чем в 4 раза по отношению к аналогичному параметру контрольных групп, что, по нашему мнению, может являться причиной дефицита эндогенного П при осложненном течении гестации в I триместре.

Таблица 3. Размеры желтого тела в исследуемых группах в 1 триместре беременности

Размеры желтого тела (см)	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)		4 контрольная группа (n=40)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Не определяется	4	6,3	3	6,8	0	0	0	0
1,3-1,6	18	28,6	13	29,5	0	0	0	0
1,7-1,9	24	38,1	15	34,2	1	2,5	1	2,5
2,0-2,2 (норма)	14	22,2	10	22,7	38	95,0	39	97,5
Киста жёлтого тела	3	4,8	3	6,8	1	2,5	0	0

Все вышеизложенное свидетельствует о сопоставимости групп беременных для дальнейших исследований.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Ретроспективный анализ преждевременных родов за 2014-2016 гг. с учетом пола плода и его влияния на показатели перинатальной заболеваемости и смертности

На I этапе нашего исследования, для выявления особенностей течения беременности и исходов преждевременных родов (ПР) в зависимости от пола плода, был проведен ретроспективный анализ историй родов за период 2014-2016 гг. по данным Перинатального Центра ГУЗ «Саратовская Городская клиническая больница № 8». За трехлетний период было зарегистрировано 15732 родов, из них преждевременные составили 9,94% (n=1536). Для выполнения поставленной задачи и получения достоверных данных о влиянии пола плода на течение и исход гестации мы исключили из статистического анализа ПР при многоплодной беременности (n=125). Таким образом, за 3 года число одноплодных ПР соответствовало 1411: с рождением мальчиков – 789 (55,9%), что в 1,3 раза превышало удельный вес ПР с плодом женского пола (n=622; 44,1%). Динамика ПР за 2014-2016 гг. с учетом пола плода представлена на рисунке 11.

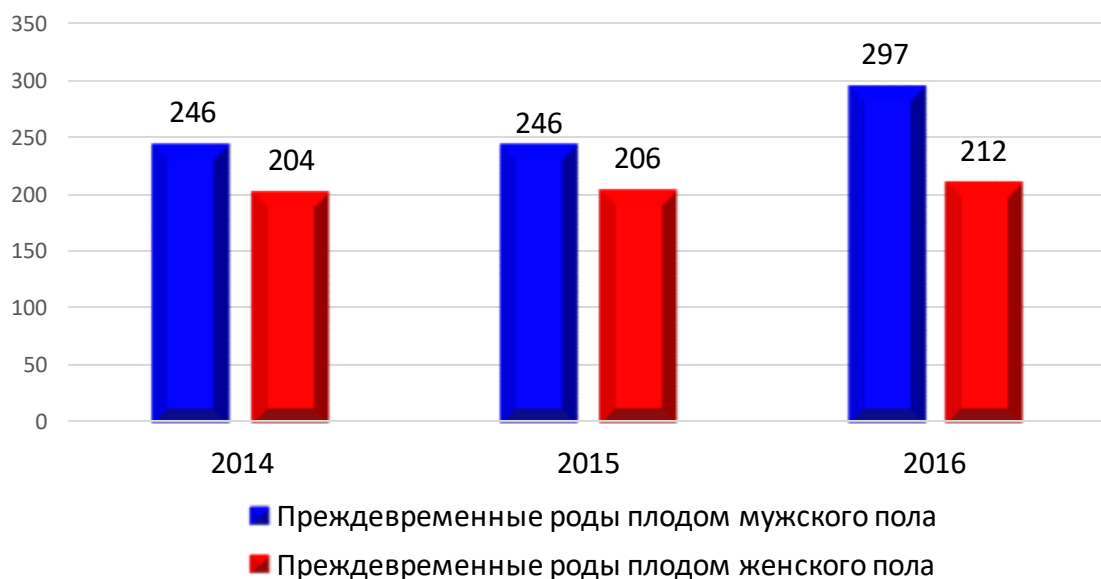


Рисунок 11. Динамика преждевременных родов за 2014-2016 гг. с учетом пола плода.

Всего нами проанализировано 1831 медицинских документов. В 1 ретроспективную группу (n=789) вошли пациентки, роды которых закончились рождением мальчиков в сроки от 22 до 36,6 недель, во 2 группе преждевременные роды завершились рождением девочек (n=622). В 3 и 4 контрольные группы были включены женщины, беременность которых завершилась срочными родами плодами мужского (n=216) и женского пола (n=204), соответственно.

По социальному статусу в группах пациенток с ПР преобладали неработающие и студентки. В то время, как срочные роды чаще констатировались среди работающих и служащих женщин, что свидетельствует об отсутствии влияния социального положения на пол вынашиваемого плода (рисунок 12).

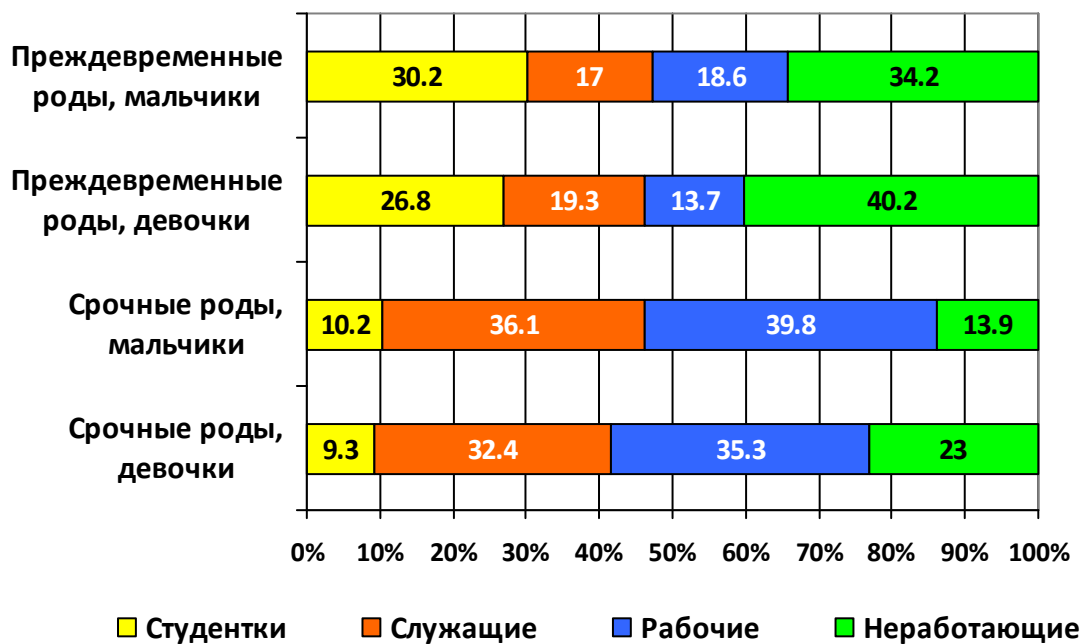


Рисунок 12. Социальное положение беременных в группах.

Возраст всех беременных находился в интервале от 19 до 41 года, при этом показатели среднего возраста в 1 и 2 группах были несколько ниже в сравнении с данными контрольных групп, но не имели значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4. Средний возраст беременных и особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах.

Исследуемый показатель	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=789)		2 группа – преждевременные роды, девочки (n=622)		3 группа – срочные роды, мальчики (n=216)		4 группа – срочные роды, девочки (n=204)	
	Возраст, лет	26,4±7,27	Возраст, лет	26,7±5,24	Возраст, лет	28,1±6,39	Возраст, лет	27,3±8,62
Акушерско-гинекологический анамнез								
	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m
Первородящие	389	49,3±1,6	290	46,6±1,2	106	49,1±1,6	100	49,0±1,5
Повторнородящие	400	50,7±1,8	332	53,4±1,9	110	50,9±1,3	104	51,0±1,4
Преждевременные роды в анамнезе	127	16,1±0,23	107	17,2±0,69	0	0,00	0	0,00
Аборты	335	42,5±1,10*	259	41,6±1,04*	40	18,5±0,33	36	17,6±0,28
Хронические воспалительные заболевания внутренних гениталий	288	36,5±0,73*	223	35,9±0,68*	18	8,3±0,05	14	6,9±0,03
Эктопия/эктропион шейки матки	95	12,0±0,18*	65	10,5±0,14*	10	4,6±0,03	9	4,4±0,02
Миома матки	62	7,9±0,04*	48	7,7±0,04*	8	3,7±0,02	0	0,00
Нарушения менструального цикла	100	12,7±0,20	85	13,7±0,21	0	0,00	0	0,00
Бесплодие	73	9,3±0,05*	68	10,9±0,06*	7	3,2±0,02	5	2,5±0,01

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателями 3 и 4 групп достоверны, $p < 0,05$

Детальное изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало незначительное преобладание во всех группах повторнородящих женщин (таблица 4). Однако, преждевременные роды в анамнезе были отмечены лишь в 1 и 2 группах. Кроме того, в этих группах женщин с ПР удельный вес самопроизвольных и искусственных абортов превышал аналогичные показатели во 3 и 4 группах в 2,3-2,4 раза, хронических воспалительных заболеваний половых органов – в 4,4-5,3 раза, доброкачественной

цервикальной патологии – в 2,6-2,7 раза, бесплодия – в 3-4,4 раза, миомы матки – в 2 раза ($p < 0,05$) (рисунок 13). А нарушения менструального цикла были зафиксированы только у пациенток 1 и 2 групп. При этом мы не выявили достоверных межгрупповых различий частоты встречаемости генитальной патологии и отягощенного акушерского анамнеза в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода у женщин с преждевременными и срочными родами.

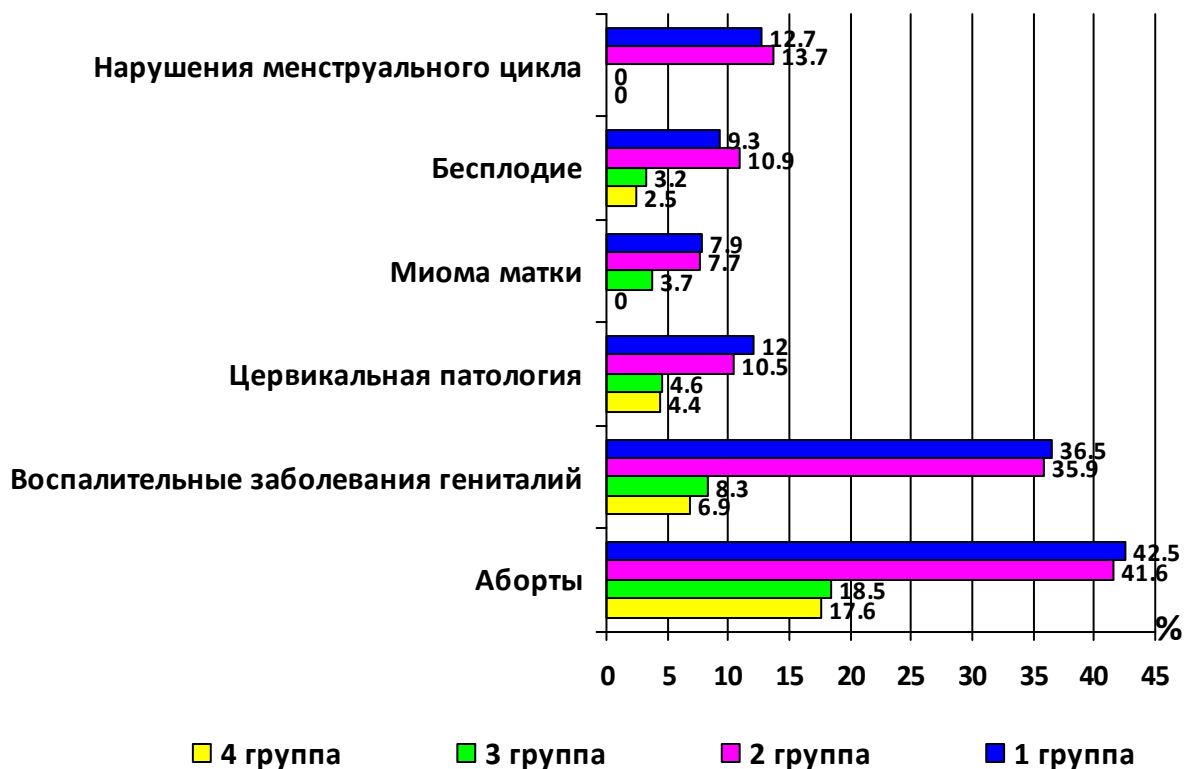


Рисунок 13. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах.

Среди экстрагенитальных заболеваний в группах с ПР лидировали очаги хронической инфекции (таблица 5). Частота встречаемости хронического тонзиллита в 1 и 2 группах превышала показатели 3 и 4 группы в 5 раз и более; хронического пиелонефрита – в 3-4 раза, заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрита, холецистита, панкреатита) – в 1,5-2 раза ($p < 0,05$).

Практически у каждой пятой женщины 1 и 2 групп диагностированы: патология щитовидной железы, чаще в виде диффузного увеличения ее без

нарушения функции; заболевания сердечно-сосудистой системы (вегетососудистая дистония, хроническая артериальная гипертензия) и ожирение, удельный вес которых при ПР достоверно превышал параметры 3 и 4 групп, где беременность закончилась родами в срок ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5. Частота выявления соматической патологии в группах.

Исследуемый показатель	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=789)		2 группа – преждевременные роды, девочки (n=622)		3 группа – срочные роды, мальчики (n=216)		4 группа – срочные роды, девочки (n=204)	
	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m
Заболевания сердечно-сосудистой системы	164	20,8±0,54*	131	21,1±0,57*	22	10,2±0,08	19	9,3±0,07
Заболевания щитовидной железы	179	22,7±0,63*	144	23,2±0,69*	32	14,8±0,12	33	16,2±0,14
Заболевания желудочно-кишечного тракта	53	6,7±0,03*	46	7,4±0,04*	9	4,2±0,03	7	3,4±0,02
Заболевания почек	76	10,1±0,2*	75	12,5±0,8*	7	3,2±0,02	6	2,9±0,01
Хронический тонзиллит	183	23,2±0,74*	156	25,1±0,81*	8	3,7±0,02	9	4,4±0,02
Ожирение	159	20,2±0,55*	115	18,5±0,52*	25	11,6±0,09	24	11,8±0,10

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателями 3 и 4 групп достоверны, $p < 0,05$

Следует отметить, что при сравнительной оценке частоты имеющейся соматической патологии в группах пациенток с преждевременными и срочными родами мы также 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 (рисунок 14).

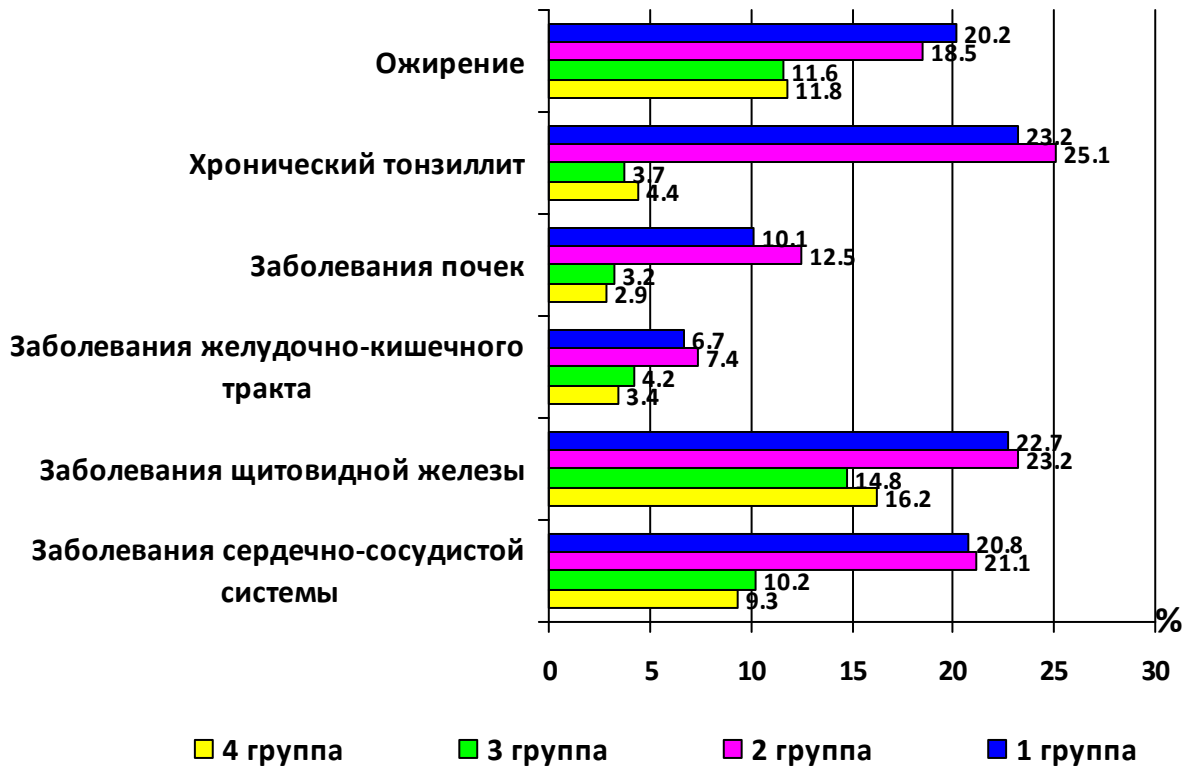


Рисунок 14. Частота экстрагенитальных заболеваний в группах.

Совершенно иная ситуация прослежена при сравнительном анализе особенностей течения настоящей беременности (таблица 6). Токсикоз I половины гестации в группах с преждевременными и срочными родами несколько чаще развивался у женщин с плодом женского пола ($p > 0,05$), с достоверным увеличением частоты этого показателя при ПР в сравнении с данными контрольных групп. В то же время угрожающий выкидыш достоверно чаще регистрировался при вынашивании плода мужского пола: удельный вес данного осложнения гестации в 1 группе превышал значения при ПР и альтернативном плоде в 1,5 раза, а в 3 группе риск появления симптомов угрожающего выкидыша увеличивался в 1,3 раза по отношению к параметру 4 группы. Аналогичные результаты получены при изучении частоты возникновения симптомов угрозы прерывания беременности (УПБ) во II половине (таблица 6, рисунок 15). Диагностика фетоплацентарной недостаточности (ФПН) значительно возрастала в группах с ПР независимо

от пола плода ($p < 0,05$). А задержка роста плода (ЗРП) в 1,3 раза чаще констатировалась у пациенток с ПР и плодом женского пола ($p < 0,05$).

Таблица 6. Особенности течения настоящей беременности в группах.

Исследуемый показатель	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=789)		2 группа – преждевременные роды, девочки (n=622)		3 группа – срочные роды, мальчики (n=216)		4 группа – срочные роды, девочки (n=204)	
	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m
Токсикоз I половины	181	22,9±0,71*	161	25,9±0,86*	39	18,1±0,32	41	20,1±0,33
Угрожающий выкидыш	396	50,2±1,7*#	210	33,8±0,98*	25	11,6±0,09#	18	8,8±0,06
Угроза прерывания беременности во II половине	482	61,1±1,85*#	257	41,3±1,02*	10	4,6±0,03#	6	2,9±0,01
Фетоплацентарная недостаточность	548	69,5±1,93*	428	68,8±2,01*	7	3,2±0,02	6	2,9±0,01
Задержка роста плода	105	13,3±0,24#	107	17,2±0,69	0	0,00	0	0,00
Аntenатальная гибель плода	36	4,6±0,02#	22	3,5±0,01	0	0,00	0	0,00
Многоводие	127	16,1±0,23*#	68	10,9±0,06*	5	2,3±0,01#	1	0,5±0,01
Маловодие	71	9,1±0,05#	72	11,6±0,07	0	0,00	0	0,00
Истмико-цервикальная недостаточность	53	6,7±0,03#	29	4,7±0,01	0	0,00	0	0,00
Гестационная АГ	95	12,0±0,18*#	130	20,9±0,56*	0	0,00	7	3,4±0,02
Преэклампсия	398	50,4±1,7*#	174	28,0±0,92*	3	1,4±0,01	0	0,00
Гестационный пиелонефрит	76	10,1±0,19*#	85	13,7±0,21*	5	2,3±0,01#	9	4,4±0,02
Преждевременная отслойка плаценты	46	5,8±0,02#	28	4,5±0,01	0	0,00	0	0,00
ПРПО	316	40,1±1,07*#	189	30,4±0,96*	26	12,0±0,09#	19	9,3±0,06
Анемия	479	60,7±1,73*#	254	40,8±1,01*	12	5,6±0,04#	8	3,9±0,02
Кольпит	188	23,8±0,75*#	323	51,9±1,73*	9	4,2±0,03	9	4,4±0,02
ОРВИ	175	22,2±0,61#	98	15,8±0,25	0	0,00	0	0,00

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателями 3 и 4 групп достоверны, $p < 0,05$; # – различия показателей в сравнении с показателям с альтернативным плодом, $p < 0,05$.

У женщин с ПР и плодом мужского пола беременность в 1,5 раза чаще осложнялась развитием многоводия, а при срочных родах риск этого варианта патологии околоплодной среды при вынашивании мальчиков увеличивался в 5 раз в сравнении с показателем при альтернативном плоде (таблица 6, рисунок 15). Маловодие имело место только в группах с ПР, но частота его у пациенток с плодом мужского пола была в 1,3 раза меньше.

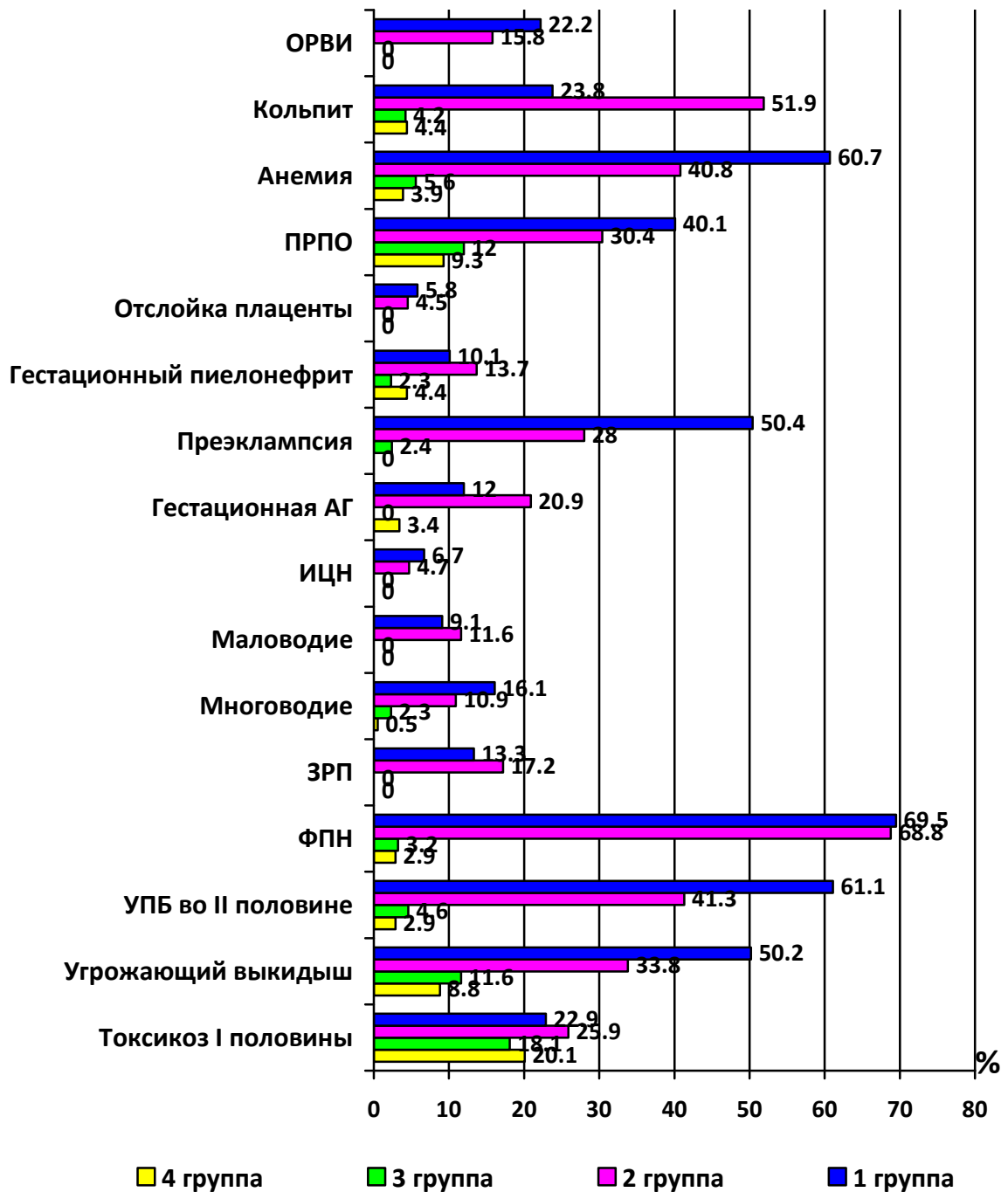


Рисунок 15. Особенности течения беременности в группах.

При ПР и вынашивании плода мужского пола удельный вес гестационной артериальной гипертензии (АГ) уменьшается в 1,7 раза, а риск преэклампсии увеличивается в 1,8 раза по отношению к параметрам группы с плодом женского пола (таблица 6, рисунок 15). Кроме того, у беременных с плодом мужского пола достоверно увеличивалась частота истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН – в 1,4 раза), преждевременной отслойки плаценты (в 1,3 раза), антенатальной гибели плода (в 1,3 раза), преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО – в 1,3 раза), анемии (в 1,5 раза) и ОРВИ (в 1,4 раза). В то же время у матерей мальчиков снижался риск развития гестационного пиелонефрита (в 1,4 раза) и кольпита (в 2,2 раза). Следует подчеркнуть, что при ПР удельный вес всех осложнений гестации значительно превышал изучаемые параметры при срочных родах (таблица 6, рисунок 15).

Сроки родоразрешения при ПР с учетом пола плода представлены на рисунке 16.

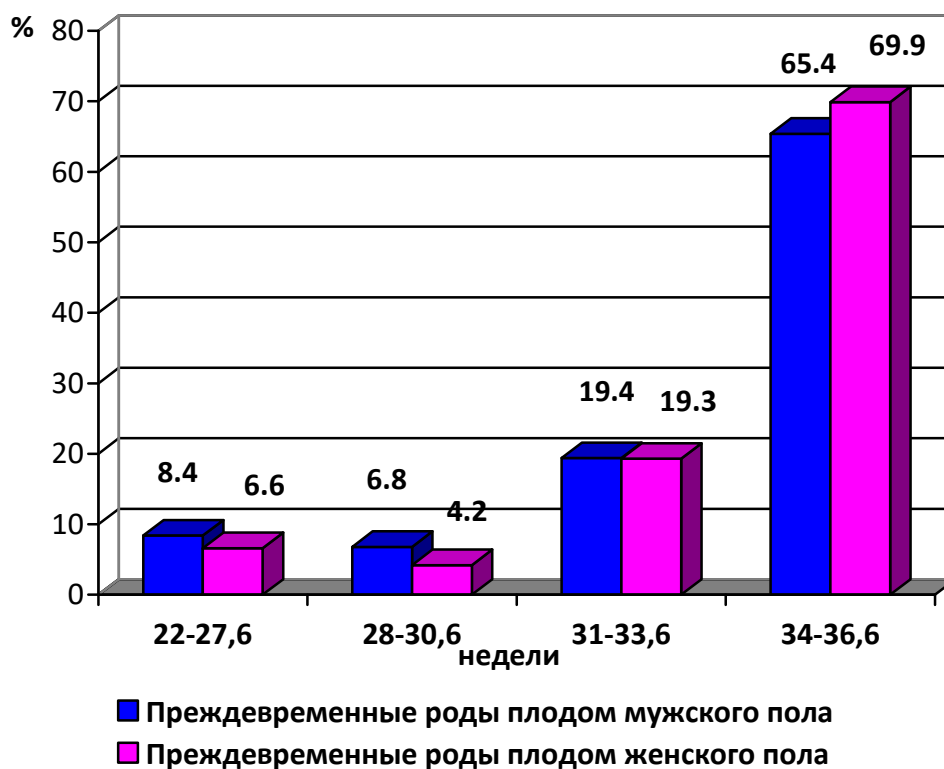


Рисунок 16. Сроки родоразрешения при преждевременных родах с учетом пола плода.

При ПР плодом мужского пола достоверно возрастала частота очень ранних (в 1,3 раза) и ранних ПР (в 1,7 раза) с рождением детей с экстремально низкой (до 1000 г) и очень низкой (до 1500 г) массой тела (таблица 7, рисунок 16). А при вынашивании плода женского пола ПР чаще происходили в более поздние сроки, при отсутствии значимых межгрупповых различий ($p>0,05$).

Таблица 7. Исходы беременности и родов в зависимости от пола плода.

Исследуемый показатель	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=789)		2 группа – преждевременные роды, девочки (n=622)		3 группа – срочные роды, мальчики (n=216)		4 группа – срочные роды, девочки (n=204)	
	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m
ПР 22-27,6 недель	66	8,4±0,03#	41	6,6±0,03	0	0,00	0	0,00
ПР 28-30,6 недель	54	6,8±0,03#	26	4,2±0,01	0	0,00	0	0,00
ПР 31-33,6 недель	153	19,4±0,54	120	19,3±0,53	0	0,00	0	0,00
ПР 34-36,6 недель	516	65,4±1,87	435	69,9±2,02	0	0,00	0	0,00
Консервативные роды	208	26,4±0,81*	187	30,1±0,95*	144	66,7±1,38	145	71,1±1,20
Кесарево сечение	581	73,6±1,99*	435	69,9±2,02*	72	33,3±0,53	59	28,9±0,51
Аномалии родовой деятельности	120	15,2±0,21*	85	13,7±0,21*	15	6,9±0,03	14	6,9±0,03
Длительный безводный промежуток	213	27,0±0,85	143	23,0±0,68	0	0,00	0	0,00
Хориоамнионит	256	32,3±0,87	178	28,6±0,84	0	0,00	0	0,00
Острый дистресс плода	86	10,9±0,04*#	39	6,3±0,03	11	5,1±0,03	10	4,9±0,02
Живых детей	753	95,4±2,14	599	96,3±2,21	216	100,0	204	100,0
Мертворождения	36	4,6±0,02#	23	3,7±0,01	0	0,00	0	0,00

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателями 3 и 4 групп достоверны, $p<0,05$; # – различия показателей в сравнении с показателям с альтернативным плодом, $p<0,05$.

Родоразрешение через естественные родовые пути в группах с ПР прослеживалось практически в 2,5 раза реже в сравнении с показателями при доношенном сроке гестации, вне зависимости от пола плода. В то же время аномалии сократительной деятельности матки констатировались при ПР в 2

раза чаще. Следует отметить, что несмотря на отсутствие значимых различий суммарной частоты аномалий родовой деятельности при ПР с учетом половой принадлежности плода, у матерей мальчиков в 1,6 раза чаще регистрировались быстрые и стремительные роды ($n=27$, 22,5%), а у матерей девочек – в 1,3 раза больше наблюдалась дискоординация маточных сокращений ($n=41$, 48,2%). Слабость родовой деятельности при ПР независимо от пола плода фиксировалась практически с одинаковой частотой (1 группа – $n=47$, 39,2%; 2 группа – $n=32$, 37,6%).

Удельный вес оперативного родоразрешения при ПР в группе пациенток с плодом мужского пола был несколько выше показателя кесарева сечения (КС) при альтернативном плоде. При этом достоверных статистических различий между параметрами 1 и 2 группы мы не выявили, но получили значимые отличия в сравнении с частотой выполнения КС при доношенном сроке гестации (таблица 7). Высокие показатели операции КС в 1 и 2 группах объясняются, в первую очередь, соблюдением протокола и клинических рекомендаций по ПР. Кроме того, показаниями для экстренного родоразрешения при ПР в обеих группах являлись: преждевременная прогрессирующая отслойка плаценты (1 группа – $n=46$, 7,9%; 2 группа – $n=28$, 6,4%), в том числе кровотечение при предлежании плаценты (1 группа – $n=4$; 2 группа – $n=1$), тяжелая преэклампсия (соответственно: $n=152$, 26,2%; $n=94$, 21,6%), длительная ФПН в стадии суб- и декомпенсации в сочетании с ЗРП 2-3 степени (соответственно: $n=23$, 4,0%; $n=42$, 9,7%), критическое состояние плода по доплерометрии (1 группа – $n=17$, 2,9%), ПРПО с длительным безводным промежутком и признаками хориоамнионита (1 группа – $n=118$, 20,3%; 2 группа – $n=121$, 27,8%), нарушения сократительной деятельности матки (соответственно: $n=103$, 17,7%; $n=79$, 18,2%), наличие рубца на матке в сочетании с ПРПО (соответственно: $n=36$, 6,2%; $n=32$, 7,4%), острый дистресс плода по КТГ (соответственно: $n=86$, 14,8%; $n=39$, 9,0%) (рисунок 17).

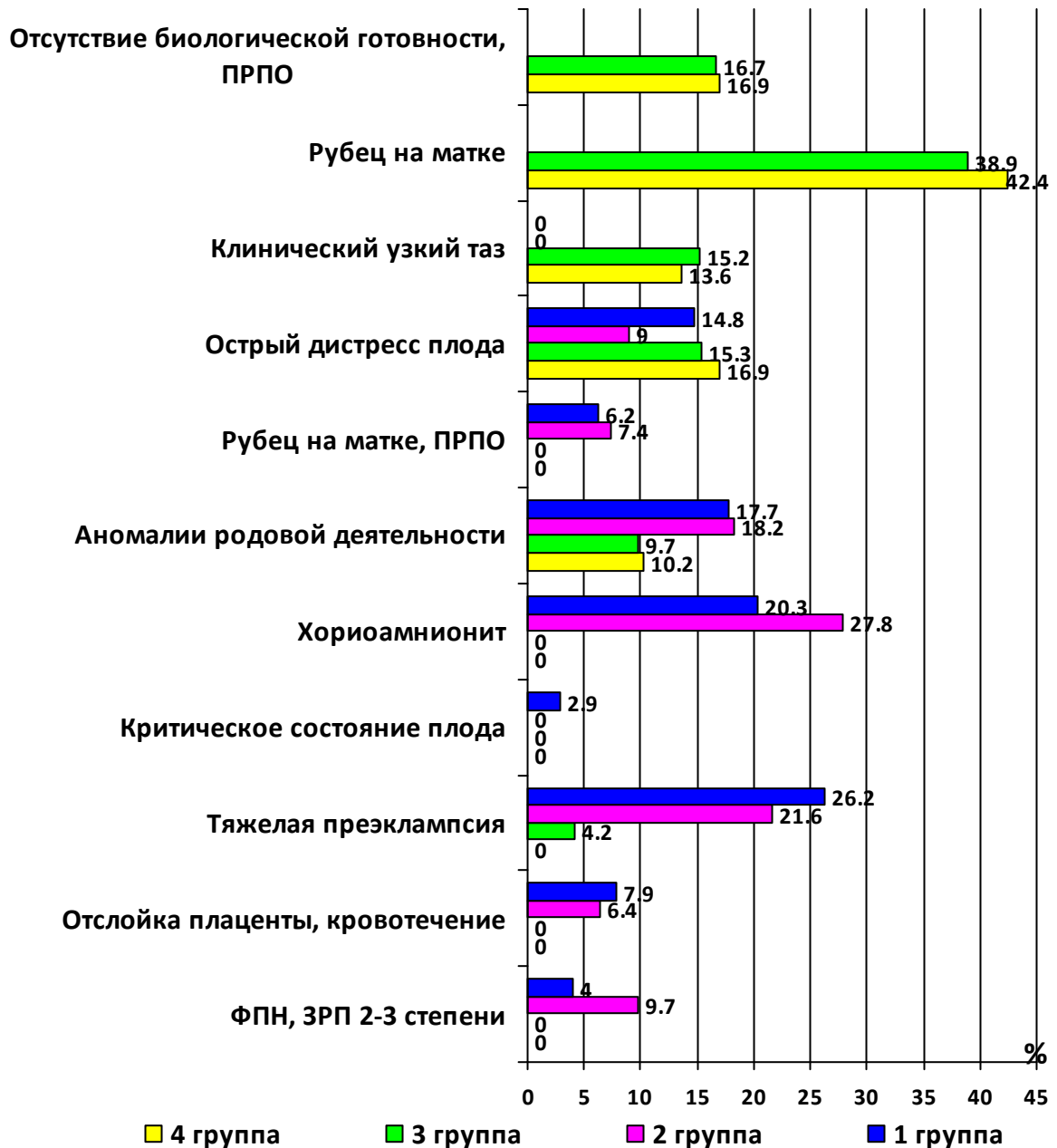


Рисунок 17. Показания к операции кесарева сечения в группах.

Как видно из представленных данных, 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, острый дистресс плода и кровотечение при отслойке плаценты.

Совершенно другая структура показаний к оперативному родоразрешению наблюдалась при доношенном сроке беременности (рисунок 17). В 3 и 4 группах, независимо от половой принадлежности

вынашиваемого плода, показаниями к КС являлись: рубец на матке, отсутствие биологической готовности шейки матки при ПРПО, узкий таз в сочетании с крупными размерами плода, признаки острого дистресса плода и аномалии родовой деятельности без эффекта от проводимой терапии.

Всего за период 2014-2016 гг. родилось в 1 группе 753 живых недоношенных детей, во 2 группе – 599 (таблица 7). Показатель мертворождаемости среди недоношенных мальчиков составил 45,6‰ (n=36), что в 1,23 раза превысило данные при альтернативном плоде (n=23: 37,0‰). В 1 группе все случаи мертворождения были связаны с антенатальной гибелью плода, а во 2 группе, помимо 22 антенатально погибших плодов женского пола, зафиксирована одна интранатальная смерть. В группах женщин, родоразрешенных при доношенном сроке гестации, мертворождений не было ни в одном наблюдении. По шкале Апгар доношенные дети в 3 и 4 группах имели оценку от 7 до 9 баллов.

При анализе состояния недоношенных новорожденных мы не выявили значимых отличий в усредненных значениях оценки по Апгар и массы младенцев в зависимости от их половой принадлежности. В 1 группе средняя оценка по шкале Апгар составила на первой минуте $5,6 \pm 0,6$ баллов, на пятой минуте – $6,2 \pm 0,4$ баллов. Во 2 группе – соответственно: $6,4 \pm 0,8$ и $6,6 \pm 0,5$ баллов ($p > 0,05$). Вес недоношенных мальчиков суммарно достигал 1482 ± 945 граммов, а девочек – 1465 ± 784 ($p > 0,05$).

Объем реанимационных мероприятий в группах недоношенных новорожденных непосредственно зависел от срока гестации при родоразрешении, своевременной профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР), адаптации легочной системы и необходимости искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При оценке объема проводимых мероприятий установлено, что необходимость в ИВЛ и потребность в введении Куросурфа в 1 и 2 группах снижались с увеличением срока гестации (таблица 8).

Таблица 8. Антенатальная профилактика и необходимость коррекции дыхательных расстройств в зависимости от срока гестации и пола новорожденного.

Исследуемый показатель	Срок гестации, нед / детей в 1 группе	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=735)		Срок гестации, нед / детей во 2 группе	2 группа – преждевременные роды, девочки (n=599)	
		Абс.	% M±m		Абс.	% M±m
Профилактика СДР	22-27,6 (n=57)	45	78,9±0,03	22-27,6 (n=35)	26	74,3±0,04
	28-30,6 (n=44)	39	88,6±0,06	28-30,6 (n=21)	19	90,5±1,02
	31-33,6 (n=142)	141	99,3±1,17	31-33,6 (n=111)	103	92,8±1,06
	34-36,6 (n=510)	0	0,00	34-36,6 (n=432)	0	0,00
Введение Куросуфа	22-27,6 (n=57)	57	100,0	22-27,6 (n=35)	35	100,0
	28-30,6 (n=44)	44	100,0	28-30,6 (n=21)	18	85,7±0,93
	31-33,6 (n=142)	141	99,3±1,17	31-33,6 (n=111)	103	92,8±1,06
	34-36,6 (n=510)	182	35,7±0,18*	34-36,6 (n=432)	115	26,6±0,15
ИВЛ	22-27,6 (n=57)	57	100,0	22-27,6 (n=35)	35	100,0
	28-30,6 (n=44)	44	100,0	28-30,6 (n=21)	21	100,0
	31-33,6 (n=142)	142	100,0	31-33,6 (n=111)	103	92,8±1,06
	34-36,6 (n=510)	197	38,6±0,21*	34-36,6 (n=432)	126	29,2±0,23

Примечания: * – различия достоверны в пределах гестационного срока с показателем 2 группы, $p < 0,05$.

В случаях отсутствия показаний для экстренного родоразрешения в обеих группах с ПР проводилась антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного (РДСН) дексаметазоном коротким или длинным курсом. Следует отметить сопоставимость групп по охвату антенатальной профилактикой. Отсутствие профилактики СДР плода при ПР было связано с экстренными показаниями для операции КС (от 10

минут до 6 часов от момента поступления), стремительными родами и сроком гестации более 34 недель.

Несмотря на достаточно высокую частоту использования антенатальной профилактики СДР в период 22-27,6 недель, новорожденным в эти сроки гестации требовалось введение искусственного сурфактанта и проведение ИВЛ в 100% наблюдений вне зависимости от половой принадлежности. Недоношенные младенцы мужского пола при сроках гестации 28-30,6 недель также в 100% нуждались в введении Куросурфа и ИВЛ, в то время, как у новорожденных женского пола необходимость в заместительной сурфактантной терапии снижалась до 85,7%. Даже с увеличением сроков гестации в группах прослеживалась более частая потребность применения препаратов сурфактанта и ИВЛ у недоношенных мальчиков, с констатацией достоверных различий изучаемых параметров с группой девочек при родоразрешении в 34-36,6 недель (таблица 8).

Изучение показателей перинатальной заболеваемости позволило установить некоторые отличия между новорожденными женского и мужского полов с учетом сроков гестации при родоразрешении (таблица 9). Среди недоношенных мальчиков с экстремально низкой массой тела при рождении (22-27,6 недель) в сравнении с девочками этого срока гестации достоверно возрастал удельный вес младенцев с недостаточным питанием и замедлением роста, внутриутробной гипоксией и асфиксией, а также РДСН.

При сравнении заболеваемости новорожденных с очень низкой массой тела (28-30,6 недель), у мальчиков, при сохранении преимущества детей с замедлением роста и РДСН, в 1,4 раза увеличивалась частота диагностики врожденных аномалий развития, внутриутробной пневмонии – в 1,9 раза по отношению к показателям в группе девочек. С повышением гестационного возраста среди недоношенных мужского пола достоверно чаще диагностировались проявления гипоксии и асфиксии, РДСН и пневмонии (таблица 9).

Таблица 9. Перинатальная заболеваемость в зависимости от срока гестации и пола новорожденного.

Исследуемый показатель	Срок гестации, нед / детей в 1 группе	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=735)		Срок гестации, нед / детей во 2 группе	2 группа – преждевременные роды, девочки (n=599)	
		Абс.	% M±m		Абс.	% M±m
Врожденные аномалии развития	22-27,6 (n=57)	5	8,8±0,04	22-27,6 (n=35)	3	8,6±0,03
	28-30,6 (n=44)	3	6,8±0,02*	28-30,6 (n=21)	1	4,8±0,02
	31-33,6 (n=142)	12	8,5±0,04	31-33,6 (n=111)	10	9,0±0,06
	34-36,6 (n=510)	40	7,8±0,05	34-36,6 (n=432)	30	6,9±0,02
Недостаточность питания и замедление роста	22-27,6	11	19,3±0,10*	22-27,6	5	14,3±0,70
	28-30,6	8	18,2±0,09*	28-30,6	3	14,3±0,69
	31-33,6	11	7,7±0,03	31-33,6	9	8,1±0,05
	34-36,6	31	6,1±0,02	34-36,6	23	5,3±0,02
Неонатальная желтуха	22-27,6	41	71,9±0,87	22-27,6	21	60,0±0,73
	28-30,6	28	63,4±0,75	28-30,6	12	57,1±0,62
	31-33,6	74	52,1±0,68	31-33,6	70	63,1±0,79
	34-36,6	337	66,1±0,77	34-36,6	238	55,1±0,60
Внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении	22-27,6	32	56,1±0,84*	22-27,6	15	42,9±0,49
	28-30,6	19	43,2±0,51	28-30,6	9	42,9±0,47
	31-33,6	41	28,9±0,27*	31-33,6	24	21,6±0,23
	34-36,6	260	51,0±0,72	34-36,6	185	42,8±0,49
Респираторный дистресс синдром	22-27,6	54	94,7±1,45*	22-27,6	27	77,1±0,94
	28-30,6	35	79,5±0,91*	28-30,6	9	42,9±0,47
	31-33,6	56	39,4±0,46*	31-33,6	30	27,0±0,25
	34-36,6	101	19,8±0,09*	34-36,6	44	10,2±0,52
Внутриутробная пневмония	22-27,6	8	14,0±0,70	22-27,6	5	14,3±0,71
	28-30,6	4	9,1±0,01*	28-30,6	1	4,8±0,01
	31-33,6	19	13,4±0,07*	31-33,6	11	9,9±0,06
	34-36,6	40	7,8±0,05*	34-36,6	23	5,3±0,03
Гемолитическая болезнь н/рожденных	22-27,6	1	1,8±0,01	22-27,6	0	0,00
	28-30,6	0	0,00	28-30,6	1	4,8±0,01
	31-33,6	3	2,1±0,02*	31-33,6	1	0,9±0,01
	34-36,6	8	1,6±0,01	34-36,6	7	1,6±0,01
Гематологические и геморрагические нарушения	22-27,6	0	0,00	22-27,6	2	5,7±0,02
	28-30,6	1	2,3±0,02	28-30,6	0	0,00
	31-33,6	1	0,7±0,01	31-33,6	0	0,00
	34-36,6	3	0,6±0,01	34-36,6	2	0,5±0,01
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ВЖК)	22-27,6	27	47,4±0,62	22-27,6	17	48,6±0,57
	28-30,6	19	43,2±0,53	28-30,6	9	42,9±0,47
	31-33,6	4	2,8±0,02	31-33,6	3	2,7±0,02
	34-36,6	13	2,5±0,02	34-36,6	11	2,5±0,02

Примечания: * – различия достоверны в пределах гестационного срока с показателем 2 группы, $p < 0,05$.

Сравнительный анализ усредненных значений параметров перинатальной заболеваемости позволил установить, что риск развития РДСН у недоношенных мальчиков увеличивается в 1,8 раза, внутриутробной пневмонии – в 1,4 раза, а гипоксически-геморрагического поражения центральной нервной системы (ЦНС) в форме внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) – в 1,3 раза в сравнении с показателями у новорожденных женского пола (рисунок 18).

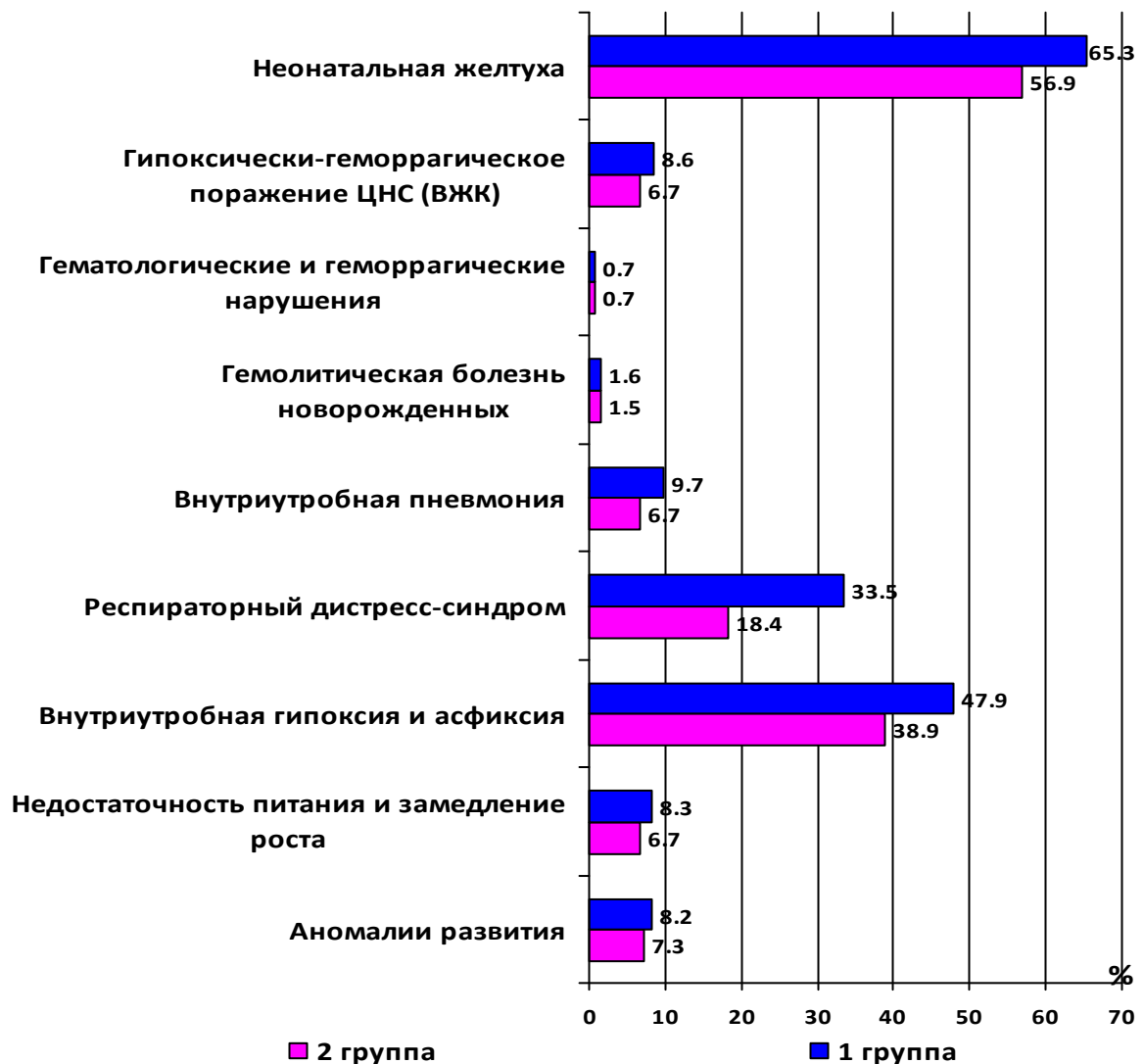


Рисунок 18. Перинатальная заболеваемость недоношенных новорожденных с учетом половой принадлежности.

В раннем неонатальном периоде (0–6 суток; 168 часов) умерло 29 недоношенных мальчиков и 15 девочек. Показатель перинатальной

смертности с учетом мертворождения при ПР плодом мужского пола, по нашим данным, достигал 82,4‰ (n=65), что в 1,4 раза превышало данные при альтернативном плоде – 61.1‰ (n=38).

В позднем неонатальном периоде (7-28 суток) погибло еще 9 младенцев мужского пола и 6 – женского пола. Показатель неонатальной смертности в 1 группе составил 51,7‰ (n=38) и был выше полученного значения 2 группы в 1,5 раза – 35,1‰ (n=21). В 3 и 4 группах случаев ранней и поздней неонатальной смертности не зафиксировано.

При оценке причин неонатальной смертности новорожденных при ПР в зависимости от срока гестации и пола новорожденного мы еще раз убедились в превалировании неблагоприятных исходов среди недоношенных мальчиков с экстремально низкой (22-27,6 недель) и очень низкой массой тела при рождении (28-30,6 недель) (таблица 10).

Таблица 10. Причины неонатальной смертности в зависимости от срока гестации и пола новорожденного.

Исследуемый показатель	Срок гестации, нед / детей в 1 группе	1 группа – преждевременные роды, мальчики (n=735)		Срок гестации, нед / детей во 2 группе	2 группа – преждевременные роды, девочки (n=599)	
		Абс.	% M±m		Абс.	% M±m
Врожденные аномалии развития	22-27,6 (n=57)	2	3,5±0,02	22-27,6 (n=35)	0	0,00
	28-30,6 (n=44)	1	2,3±0,01	28-30,6 (n=21)	0	0,00
	31-33,6 (n=142)	0	0,00	31-33,6 (n=111)	1	0,9±0,03
	34-36,6 (n=510)	0	0,00	34-36,6 (n=432)	1	0,2±0,04
Респираторный дистресс синдром	22-27,6	14	24,6±0,17*	22-27,6	6	17,1±0,09
	28-30,6	8	18,2±0,11*	28-30,6	3	14,3±0,06
	31-33,6	0	0,00	31-33,6	1	0,9±0,03
	34-36,6	0	0,00	34-36,6	0	0,00
Внутриутробная пневмония	22-27,6	2	3,5±0,02*	22-27,6	2	5,7±0,02
	28-30,6	0	0,00	28-30,6	1	4,8±0,01
	31-33,6	1	0,7±0,04*	31-33,6	1	0,9±0,03
	34-36,6	0	0,00	34-36,6	0	0,00
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ВЖК)	22-27,6	6	10,5±0,15*	22-27,6	2	5,7±0,02
	28-30,6	3	6,8±0,07*	28-30,6	1	4,8±0,01
	31-33,6	1	0,7±0,04*	31-33,6	1	0,9±0,03
	34-36,6	0	0,00	34-36,6	1	0,2±0,04

Примечания: * – различия достоверны в пределах гестационного срока с показателем 2 группы, p<0,05.

Таким образом, представленные результаты ретроспективного анализа доказывают, что:

- риск ПР при вынашивании плода мужского пола возрастает в 1,3 раза в сравнении с альтернативным плодом;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и сопутствующая соматическая патология достоверно увеличивают частоту ПР независимо от половой принадлежности плода;
- ПР плодом мужского пола достоверно чаще ассоциируются с угрожающим выкидышем (в 1,5 раза), многоводием (в 1,5 раза), истмико-цервикальной недостаточностью (в 1,4 раза), преэклампсией (в 1,8 раза), преждевременной отслойкой плаценты (в 1,3 раза), антенатальной гибелью плода (в 1,3 раза), преждевременным разрывом плодных оболочек (в 1,3 раза), анемией (в 1,5 раза) и ОРВИ (в 1,4 раза);
- при ПР плодом мужского пола возрастает вероятность очень ранних (в 1,3 раза) и ранних ПР (в 1,7 раза) с рождением детей с экстремально низкой (до 1000 г) и очень низкой (до 1500 г) массой тела;
- у недоношенных мальчиков увеличивается риск развития РДСН в 1,8 раза, внутриутробной пневмонии – в 1,4 раза, гипоксически-геморрагического поражения ЦНС (ВЖК) – в 1,3 раза, что способствует повышению показателей перинатальной смертности до 82,4‰ (в 1,4 раза), а неонатальной – до 51,7‰ (в 1,5 раза).

Все вышеизложенное подтверждает актуальность выбранной темы диссертационного исследования. А факт наличия у каждой второй женщины с ПР и плодом мужского пола в I триместре симптомов угрожающего выкидыша послужил основой для изучения влияния данного осложнения гестации и вариантов проводимой терапии на формирование системы «мать-плацента-плод» и развитие половой системы плода.

3.2. Влияние угрожающего выкидыша на функцию фетоплацентарного комплекса при пролонгировании беременности у женщин с плодом мужского пола

На этапе проспективного исследования мы изучили влияние угрожающего выкидыша и проводимой терапии на функцию маточно-плацентарно-плодового комплекса у беременных с плодом мужского пола. Для достижения поставленной задачи всем беременным, включенным в группы, было выполнено комплексное УЗИ с доплерометрией при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели. Дополнительно в эти же сроки определяли концентрацию стероидных гормонов: П, Э, К и Т в сыворотке крови беременных и при УЗИ проводили оценку особенностей развития органов половой системы плодов мужского пола с 20 по 34 неделю.

3.2.1. Особенности синтеза стероидных гормонов

При изучении содержания П в сыворотке крови беременных с физиологическим течением гестации отмечено возрастание его в динамике с 18-21 до 30-34 недель в 1,4 раза у пациенток с плодом мужского пола и в 1,5 раза – при вынашивании плода женского пола. При этом мы не выявили в контрольных группах достоверных различий усредненных значений параметра в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода (таблица 11). Концентрация гормона в группе беременных с плодом женского пола (4 контрольная группа) в периоды исследования несколько превышала аналогичные показатели здоровых беременных с плодом мужского пола (3 контрольная группа). Стандартное лечение угрожающего выкидыша (2 группа сравнения) сопровождалось незначительным уменьшением П в 18-21 недели, с прогрессирующим снижением его уровня при сроках гестации 30-34 недели в 1,3 раза по отношению к параметру 3

контрольной группы и в 1,4 раза в сравнении с усредненным значением гормона в 4 группе. Кроме того, во 2 группе сравнения с увеличением срока беременности содержание гормона возрастало незначительно ($p > 0,05$). Длительное применение препаратов П после купирования клинических симптомов угрожающего выкидыша способствовало нормализации концентрации П в 1 основной группе во все периоды исследования, при этом полученный результат не имел значимых различий с контрольными данными, но был достоверно выше показателя 2 группы сравнения в 30-34 недели ($p < 0,05$).

Таблица 11. 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
	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$				
	30-34 нед	123,74 ± 2,63*	95,92 ± 3,24	120,83 ± 7,51*	132,33 ± 6,85*
	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$				
Эстрадиол (нг/мл)	18-21 нед	10,76 ± 1,25	12,92 ± 1,37	10,93 ± 1,22	11,81 ± 1,34
	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$				
	30-34 нед	13,68 ± 1,24*	17,84 ± 1,36*	14,22 ± 1,10*	15,44 ± 1,42*
	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$				
Кортизол (нг/мл)	18-21 нед	227,16 ± 8,5	249,97 ± 9,3	215,49 ± 8,2	171,03 ± 6,4
	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$				
	30-34 нед	262,71 ± 8,5	343,63 ± 10,1*	256,43 ± 9,2	203,52 ± 7,4
	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$				
Тестостерон (нг/мл)	18-21 нед	1,15 ± 0,5	1,14 ± 0,4	1,17 ± 0,6	0,85 ± 0,04
	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$				
	30-34 нед	2,77 ± 0,10*	2,15 ± 0,11*	2,80 ± 0,13*	2,04 ± 0,19*
	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$				

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

Определение Э показало увеличение его значений в динамике во всех группах. При этом в контрольных группах также отсутствовала достоверная разница исследуемого параметра у беременных с плодами мужского и женского пола (таблица 11). При сроках гестации 18-21 недели мы не выявили существенных межгрупповых различий полученных средних значений Э. Концентрация гормона в 1 основной группе была незначительно ниже контрольных данных во все периоды обследования ($p > 0,05$). Но во 2 группе сравнения при сроке гестации 30-34 недели уровень Э в 1,3 раза превышал показатели в группах беременных с плодами мужского пола и незначительно отличался от сывороточной концентрации гормона у беременных с альтернативным плодом.

Совершенно другая ситуация была прослежена при исследовании К в сыворотке крови беременных при сроках 18-21 и 30-34 недели (таблица 11). При физиологическом течении гестации содержание гормона у женщин с плодом мужского пола достоверно превышало аналогичный параметр у беременных с альтернативным плодом, при незначительном его увеличении в динамике. Концентрация К в 1 основной группе несколько возрастала в сравнении с уровнем гормона в группе беременных с плодом мужского пола и нормальным течением во все определяемые сроки гестации. Уровень гормона во 2 группе сравнения в 18-21 недели незначительно превышал средние параметры в группах женщин, вынашивающих мальчиков и в 1,5 раза возрастал по отношению к средним значениям К у пациенток с плодом женского пола. Более значимое увеличение К во 2 группе сравнения обнаружено в период 30-34 недели: усредненное значение гормона превышало аналогичные данные 1 основной и 3 контрольной групп – в 1,3 раза, а показатель 4 контрольной группы – в 1,7 раза. Кроме того, в динамике только в этой группе беременных с осложненным течением гестации в I триместре, получавших стандартное лечение, констатировано возрастание К в 1,4 раза ($p < 0,05$).

При исследовании сывороточной концентрации Т в контрольных группах в период 18-21 недели установлено достоверное повышение уровня гормона в крови беременных с плодом мужского пола (в 1,4 раза) в сравнении с полученным результатом у пациенток с плодом женского пола (таблица 11). В динамике, при нормальном течении беременности и вынашивании плода мужского пола содержание Т в 30-34 недели возрастало в 2,4 раза, а при альтернативном плоде – в 2,2 раза. У пациенток с осложненным течением гестации в I триместре, независимо от варианта проводимой терапии, в 18-21 недели уровень гормона не имел значимых отличий от нормативных данных 3 контрольной группы. В то же время при сроке 30-34 недели у беременных, получавших стандартную терапию угрожающего выкидыша (2 группа сравнения), констатировано достоверное снижение Т (в 1,3 раза) по отношению к аналогичному показателю здоровых беременных с плодом мужского пола (3 контрольная группа), при этом полученное значение было сопоставимо с результатом гормона в группе беременных с альтернативным плодом (4 контрольная группа). Следует подчеркнуть, что более низкие концентрации Т были зафиксированы в сыворотке крови женщин 2 группы сравнения, при лечении которых в I триместре не применялась гормональная поддержка П. Кроме того, в динамике в этой группе содержание Т увеличивалось только в 1,9 раза, что не соответствовало физиологическим темпам прироста гормона у беременных с плодом мужского пола. В группе пациенток, которые длительно использовали препараты П после купирования симптомов угрожающего выкидыша, усредненное значение Т во все периоды исследований не имело значимых отличий от нормативных данных (3 контрольная группа), но в 1,3 раза было выше уровня гормона во 2 группе сравнения.

Таким образом, 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 концентрации Э и К на фоне снижения П и Т, что, по нашему мнению, можно ассоциировать с формированием плацентарной недостаточности. Длительное использование препаратов П при осложненном течении гестации в I триместре позволяет восполнить дефицит эндогенного П и предотвратить нарушения синтеза других стероидных гормонов при пролонгировании беременности, создавая благоприятные условия для развития плода мужского пола.

3.2.2. Результаты комплексного УЗИ и доплерометрии

Комплексное УЗИ выполнялось при сроках 18-21 и 30-34 недели у 107 беременных с плодом мужского пола после лечения угрожающего выкидыша и 80 женщин с плодами мужского и женского пола с физиологическим течением гестации. При проведении двухмерной эхографии оценивали соответствие размеров плода сроку беременности; локализацию, толщину и степень зрелости плаценты; количество околоплодных вод; измеряли длину шейки матки.

По данным 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.

При физиологическом течении беременности в сроки 18-21 и 30-34 недели параметры фетометрии плодов мужского пола были несколько выше полученных значений у плодов женского пола в 4 контрольной группе, при отсутствии достоверной разницы исследуемых показателей (таблица 12).

Таблица 12. Данные ультразвуковой фетометрии в 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)
Бипариетальный размер	18-21 нед	52,94±3,50	51,39±2,17	53,42±2,67	50,68±2,31
	30-34 нед	85,63±2,24*	81,52±4,21*	85,04±3,18*	82,26±2,77*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Окружность головы	18-21 нед	185,63±9,36	183,63±10,24	187,22±9,45	180,31±8,16
	30-34 нед	311,21±10,42*	293,23±14,62*	310,34±12,21*	306,42±11,72*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Лобно-затылочный размер	18-21 нед	66,83±4,21	65,38±3,62	67,42±4,51	63,12±3,32
	30-34 нед	109,42±6,10*	104,77±5,41*	108,28±6,14*	104,65±4,58*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Окружность живота	18-21 нед	156,82±10,32	153,25±11,43	158,46±10,61	151,33±10,24
	30-34 нед	297,31±16,19*	244,92±12,87*	295,22±16,23*	289,26±16,79*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Бедренная кость	18-21 нед	36,14±2,41	35,20±3,21	37,13±2,14	34,45±2,11
	30-34 нед	65,35±4,75*	63,63±4,24*	64,41±4,90*	63,17±4,03*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Плечевая кость	18-21 нед	33,52±1,56	32,63±2,34	34,42±2,25	31,43±1,68
	30-34 нед	60,18±3,27*	56,04±4,11*	59,36±3,42*	58,55±3,07*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Большеберцовая кость	18-21 нед	32,33±1,25	31,24±1,46	33,54±1,39	30,32±1,57
	30-34 нед	59,42±3,31*	54,23±2,56*	58,72±3,22*	57,11±2,86*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
Локтевая кость	18-21 нед	30,73±1,58	29,84±1,66	31,15±1,16	28,92±1,13
	30-34 нед	52,43±2,12*	49,24±3,14*	51,93±2,02*	51,24±1,92*
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				

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

Аналогичные результаты были прослежены в 1 основной группе у беременных с плодом мужского пола, которые длительно применяли препараты прогестерона. В то же время во 2 группе сравнения во все периоды исследований отмечено некоторое уменьшение усредненных значений исследуемых показателей фетометрии, при этом нами не

установлена значимая статистическая разница межгрупповых данных ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ параметров фетометрии в динамике свидетельствовал о достоверном их увеличении 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 (2 группа сравнения) была констатирована задержка роста плода (ЗРП) I степени в 20,5% наблюдений ($n=9$).

При визуализации плаценты частота ее локализации по передней стенке матки была несколько выше у беременных с плодом мужского пола: в 1 основной группе – 55,6% ($n=35$); во 2 группе сравнения – 54,5% ($n=24$); в 3 контрольной группе – 52,5% ($n=21$). В 4 контрольной группе у беременных с альтернативным плодом плацента чаще располагалась по задней стенке матки (55,0%; $n=22$).

Во всех случаях у беременных, включенных в исследование, толщина и структура плаценты в 18-21 недели соответствовали гестационному сроку независимо от половой принадлежности вынашиваемого плода. Ни в одной из групп в этот период исследования не было зафиксировано признаков преждевременного созревания плаценты (ПСП), а также патологии околоплодной среды (мало- или многоводия).

При сроках гестации 30-34 недели у большинства беременных всех групп толщина плаценты варьировала от 25 до 45 мм (таблица 13). Но в группах пациенток с клиническими проявлениями угрожающего выкидыша в анамнезе удельный вес обнаружения «тощей плаценты» (менее 25 мм) в период 30-34 недели (рисунок 19) достоверно превышал аналогичные параметры при физиологическом течении гестации. При этом следует отметить, что уменьшение толщины плаценты во 2 группе сравнения

зафиксировано в 6,5 раз чаще по отношению к показателю 1 основной группы ($p < 0,05$).

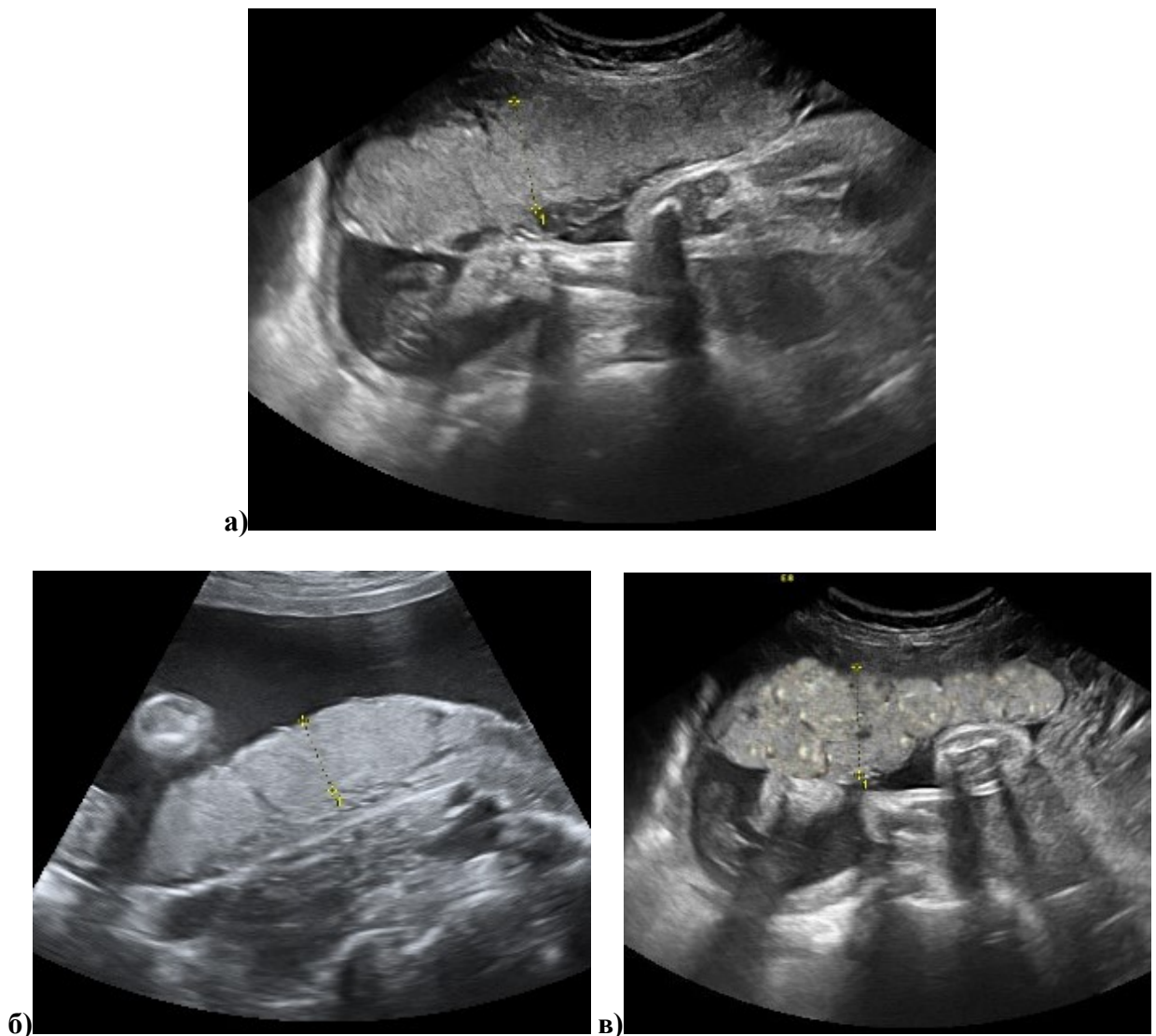
Таблица 13. Ультразвуковая характеристика фетоплацентарного комплекса в группах беременных при сроках гестации 30-34 недели

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)		4 контрольная группа (n=40)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Толщина плаценты <25 мм	2	3,17±0,13	9	20,45±0,63	1	2,50±0,02	0	0,00
$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$								
Толщина плаценты 25-45 мм	61	96,82±1,52	35	79,55±1,22	39	97,5±1,82	40	100,0±2,41
$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$								
Степень зрелости плаценты I	60	95,24±1,46	36	81,82±1,34	40	100,0±2,41	40	100,0±2,41
$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$								
Степень зрелости плаценты II	3	4,76±0,15	6	13,64±0,42	0	0,00	0	0,00
$p_{1-2} < 0,05$								
Степень зрелости плаценты III	0	0,00	2	4,54±0,11	0	0,00	0	0,00
Индекс амниотической жидкости, мм	165,47±6,25		126,32±4,33		169,71±5,42		160,54±5,14	
$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$								



Рисунок 19. Визуализация «тощей плаценты» при сроке гестации 31 неделя у беременной 2 группы сравнения.

Изучение структуры плацентарной ткани в сроки 30-34 недели показало отсутствие ультразвуковых признаков ПСП в 3 и 4 контрольных группах. Стандартное лечение угрожающего выкидыша сопровождалось появлением в этот период гестации маркеров ПСП у 8 беременных: во 2 группе сравнения у 6 женщин структура плацентарной ткани соответствовала II степени зрелости (13,64%), а у 2 – III степени (4,54%) (таблица 13, рисунок 20).



**Рисунок 20. Варианты эхографической структуры плаценты во 2 группе сравнения при сроках гестации 30-34 недели:
а) I степень; б) II степень; в) III степень.**

Длительное использование препаратов П способствовало достоверному снижению в сроки 30-34 недели ПСП в 1 основной группе: частота

визуализации структуры плаценты, характерной для II степени зрелости, в этой группе почти в 3 раза была ниже аналогичного параметра 2 группы сравнения (таблица 13).

При оценке количества околоплодных вод в период исследования 30-34 недели мы также не выявили существенного влияния пола вынашиваемого плода на значение индекса амниотической жидкости (ИАЖ). В контрольных группах в эти сроки гестации ИАЖ у беременных с плодом мужского пола незначительно превышал показатель группы пациенток с плодом женского пола.

Осложненное течение беременности в I триместре с плодом мужского пола и стандартной терапией угрожающего выкидыша привело к достоверному снижению усредненного значения ИАЖ при сроках гестации 30-34 недели во 2 группе сравнения ($p < 0,05$). А в группе женщин, принимавших длительно препараты П, полученный результат ИАЖ в этот период не имел значимых различий с контрольными данными, но в 1,3 раза превышал показатель 2 группы сравнения (таблица 13). Необходимо также подчеркнуть, что явных случаев многоводия или маловодия при сроках 30-34 недели ни в одной из групп мы не диагностировали.

Результаты дополнительного проведения цервикометрии отражены в таблице 14. Анализ полученных данных свидетельствовал об отсутствии ультразвуковых маркеров угрозы прерывания беременности в контрольных группах и 1 основной группе во все периоды исследования. Сравнительная оценка усредненных значений длины шейки матки и диаметра ее на уровне внутреннего зева при сроках 18-21 недели позволила констатировать отсутствие значимых межгрупповых отклонений изучаемых параметров в этот гестационный период ($p > 0,05$).

В динамике, при сроках 30-34 недели в 1 основной и контрольных группах также отсутствовали достоверные различия показателей цервикометрии (таблица 14, рисунок 21).

Таблица 14. Результаты цервикометрии в группах беременных 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)
Длина шейки матки (Д) в мм	18-21 нед	40,67±1,82	39,14±1,24	43,18±1,15	42,22±1,33
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	30-34 нед	41,45±1,36	29,61±1,17*	42,32±1,52	41,16±1,24
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05					
Диаметр шейки матки на уровне внутреннего зева (Ш) в мм	18-21 нед	30,18±1,15	31,44±1,43	28,87±1,10	27,61±1,08
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	30-34 нед	37,33±1,37	49,14±2,08*	31,70±1,12	30,85±1,14
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05					
Отношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева (Д/Ш)	18-21 нед	1,35±0,03	1,24±0,05	1,50±0,02	1,52±0,03
	p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	30-34 нед	1,11±0,05	0,60±0,06*	1,34±0,03	1,33±0,04
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05					

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

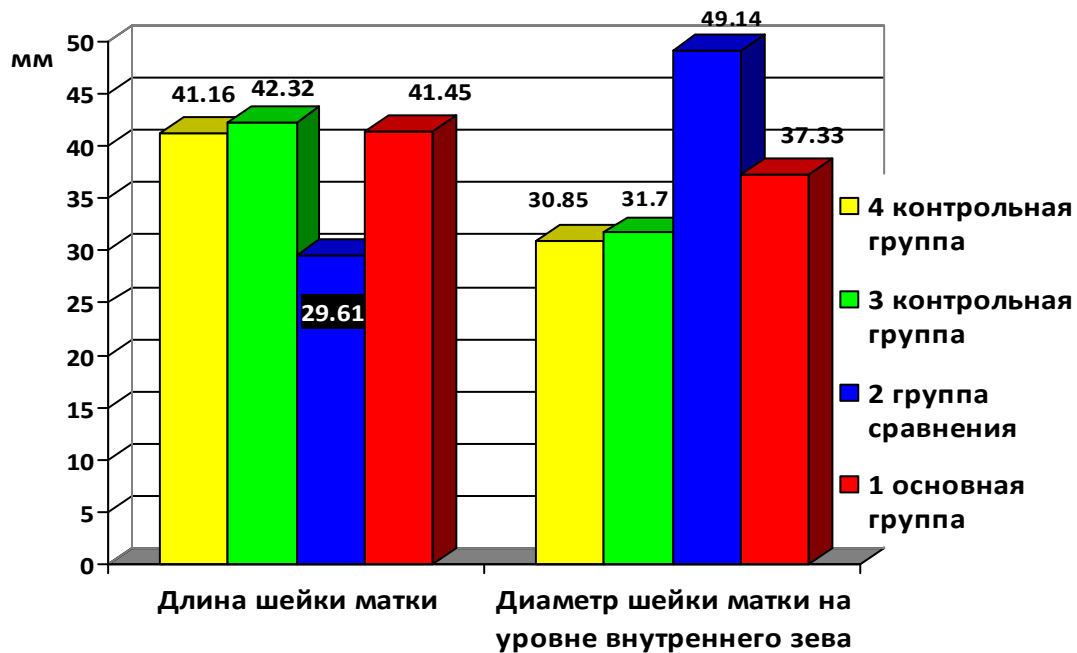
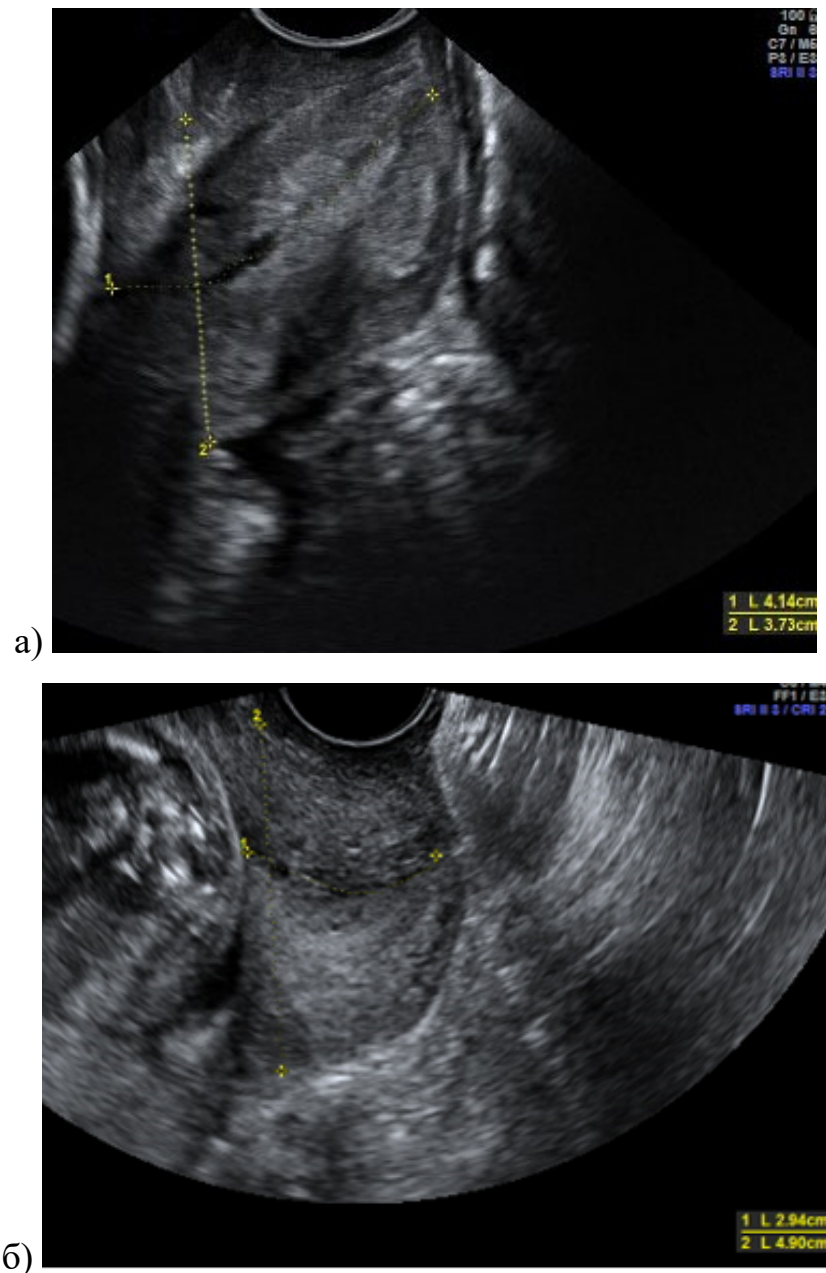


Рисунок 21. Результаты цервикометрии при сроках гестации 30-34 недели в группах обследуемых женщин.

В то же время, во 2 группе сравнения в 30-34 недели отмечено укорочение шейки матки в 1,3 раза, с увеличением диаметра ее на уровне внутреннего зева в 1,6 раза по отношению к показателям предыдущего срока гестации (таблица 14). При этом полученные усредненные значения линейных размеров цервикометрии, а также отношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева имели значимые отличия от параметров контрольных и 1 основной групп ($p < 0,05$) (рисунок 22).



**Рисунок 22. Данные цервикометрии при сроке гестации 32 недели:
 а) в 1 основной группе; б) во 2 группе сравнения.**

Кроме того, у 12 беременных 2 группы сравнения (27,3%) при сроке 30 недель визуализировались ультразвуковые признаки ИЦН: укорочение шейки матки в сочетании с расширением внутреннего зева цервикального канала, что потребовало госпитализации в Перинатальный центр, дополнительного лечения пациенток с использованием разгружающего пессария и препаратов прогестерона (рисунок 23).

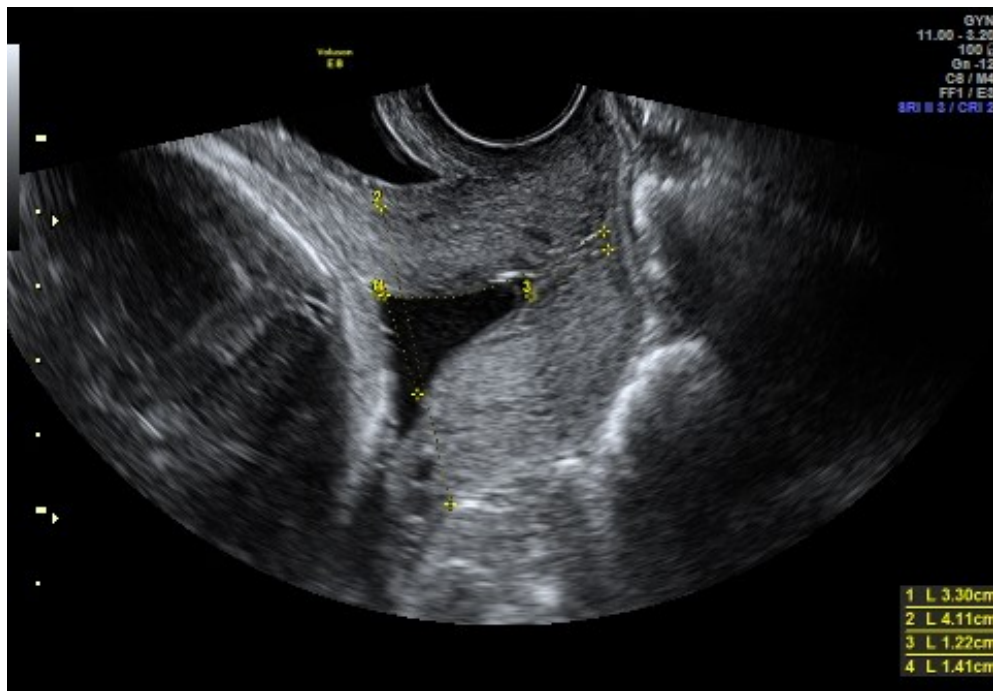


Рисунок 23. Данные цервикометрии при сроке гестации 30 недель: признаки истмико-цервикальной недостаточности во 2 группе сравнения.

При изучении качественных параметров доплерометрии установлено отсутствие нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков у женщин 3 и 4 контрольных групп во все периоды исследования. При сравнительной оценке средних значений IR, S/D и PI в маточных артериях и артерии пуповины при сроках 18-21 и 30-34 недели в 1 основной группе мы также не выявили достоверных отличий от полученных результатов при физиологическом течении беременности независимо от пола вынашиваемого плода (таблица 15).

Таблица 15. Результаты доплерометрии в группах беременных 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)
IR	Правая маточная артерия	18-21 нед	0,51±0,04	0,50±0,01	0,51±0,02	0,52±0,01
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	0,47±0,04	0,62±0,02	0,48±0,02	0,46±0,02
		p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	Левая маточная артерия	18-21 нед	0,50±0,03	0,49±0,03	0,50±0,02	0,51±0,01
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	0,45±0,03	0,60±0,02	0,46±0,02	0,44±0,02
		p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	Артерия пуповины	18-21 нед	0,73±0,02	0,75±0,04	0,74±0,03	0,72±0,02
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	0,63±0,02	0,71±0,03	0,64±0,04	0,62±0,03
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
S/D	Правая маточная артерия	18-21 нед	2,03±0,03	2,06±0,05	2,01±0,04	1,98±0,03
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	1,83±0,03	2,46±0,02	1,82±0,02	1,79±0,02
		p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	Левая маточная артерия	18-21 нед	2,05±0,02	2,10±0,03	2,03±0,02	2,01±0,03
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	1,88±0,04	2,39±0,04	1,90±0,02	1,82±0,03
		p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	Артерия пуповины	18-21 нед	3,75±0,14	3,88±0,16	3,72±0,13	3,64±0,10
		30-34 нед	2,53±0,03	3,09±0,02	2,54±0,02	2,52±0,03
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
PI	Правая маточная артерия	18-21 нед	0,82±0,03	0,86±0,02	0,83±0,04	0,81±0,02
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	1,10±0,04	1,48±0,02	1,08±0,03	1,12±0,03
		p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	Левая маточная артерия	18-21 нед	0,84±0,04	0,88±0,03	0,85±0,05	0,84±0,04
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		30-34 нед	1,25±0,03	1,59±0,02	1,24±0,02	1,20±0,03
		p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
	Артерия пуповины	18-21 нед	1,33±0,03	1,36±0,06	1,32±0,04	1,28±0,05
		30-34 нед	0,85±0,04	1,02±0,05	0,86±0,03	0,84±0,03
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				
		p₁₋₂ > 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ > 0,05; p₂₋₄ > 0,05; p₃₋₄ > 0,05				

Однако, у трех пациенток 1 основной группы (4,8%) по данным доплерометрии в 30-34 недели констатировано нарушение гемодинамики IA степени (рисунок 24). Во 2 группе сравнения нами прослежено повышение индексов периферического сопротивления сосудов, при этом значимые различия в сравнении с контрольными данными (группы 3 и 4) и показателями 1 основной группы были получены только при сравнении параметров гемодинамики в маточных артериях в период 30-34 недели (таблица 15).

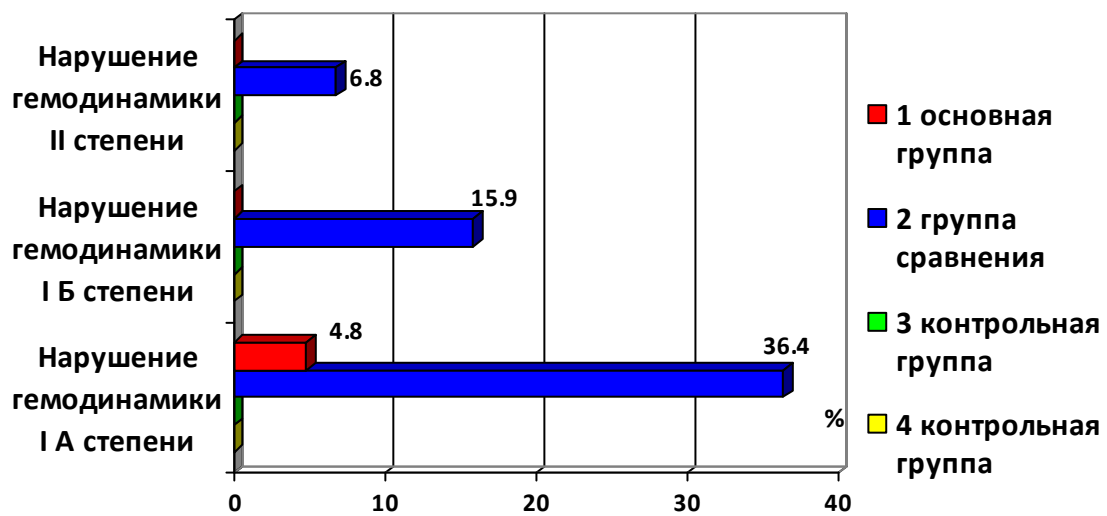
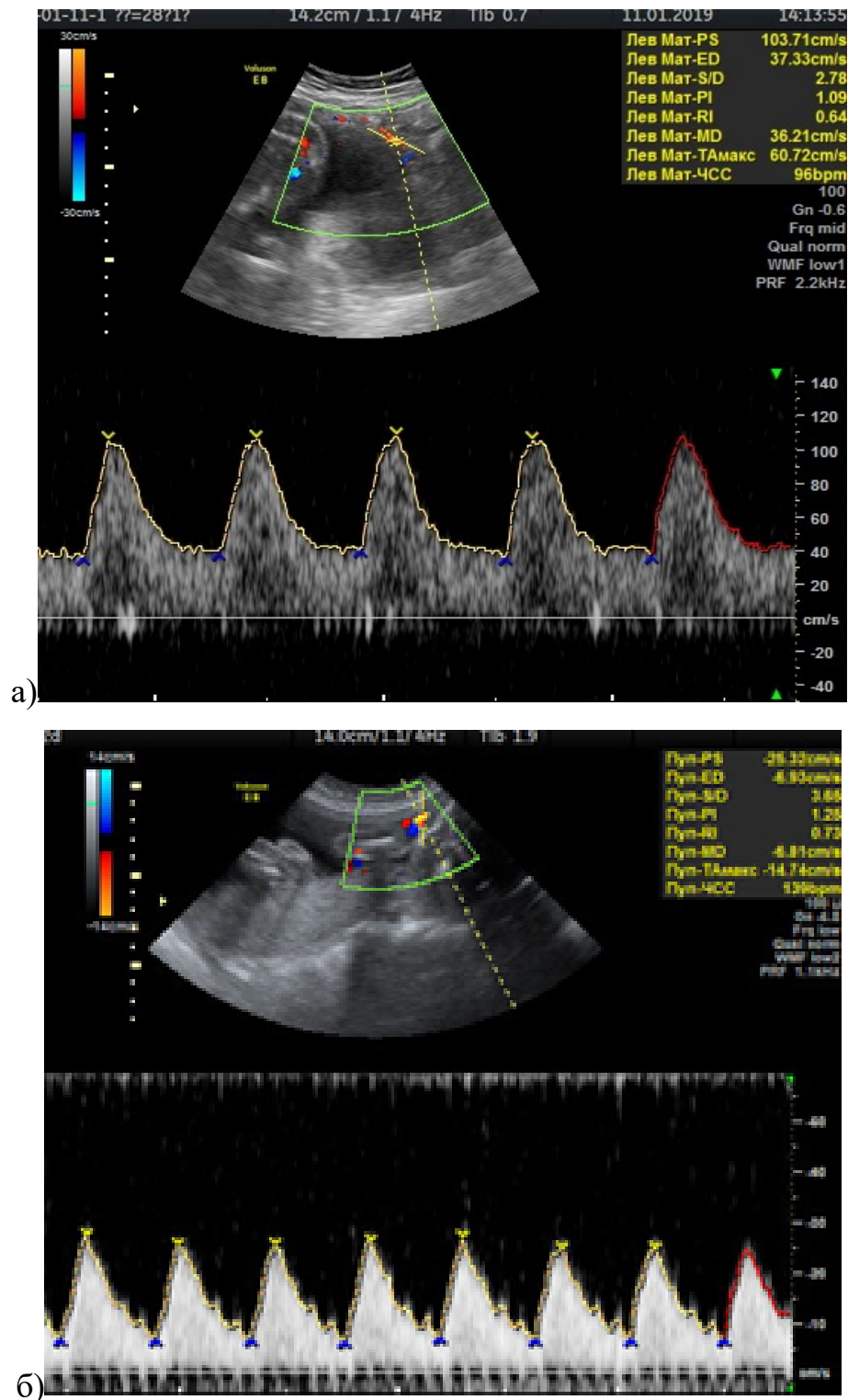


Рисунок 24. Частота нарушений гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса в группах обследуемых женщин при сроках 30-34 недели.

Кроме того в этой группе у 16 беременных (36,4%) с плодом мужского пола, после стандартного лечения угрожающего прерывания в I триместре, при сроке гестации 30-34 недели диагностировано нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени, у 7 (15,9%) – IБ степени и у трех (6,8%) – нарушения гемодинамики II степени (рисунок 24, 25).



**Рисунок 25. Варианты нарушений гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса во 2 группе сравнения при сроках гестации 30-34 недели:
а) в маточной артерии - Ia степень; б) в артерии пуповины – Ib степень.**

Следует подчеркнуть, что все случаи ПСП и явные нарушения гемодинамики были зафиксированы только у тех беременных 2 группы

сравнения, которые при лечении угрожающего выкидыша не получали препараты П.

Анализ результатов комплексного УЗИ с доплерометрией свидетельствует о том, что стандартное лечение угрожающего выкидыша приводит к незначительным изменениям усредненных параметров фетометрии плодов мужского пола в сроки гестации 18-21 и 30-34 недели, но сопровождается достоверным возрастанием индексов периферического сопротивления в маточных артериях в 30-34 недели, снижением ИАЖ и укорочением шейки матки, увеличивая риск ЗРП I степени в III триместре беременности – до 20,5%; нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока – до 59,1%; истончения плаценты – до 20,45% и преждевременного ее созревания – до 18,2%. Назначение препаратов П в комплексе стандартных лечебных мероприятий осложнений гестации I триместра и длительное их использование при пролонгировании беременности позволяют 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.

3.2.3. Эхографическая оценка органов половой системы плодов мужского пола

На этапе проспективного исследования у 147 беременных с плодом мужского пола в сроки гестации с 20 по 34 недели в динамике при УЗИ дополнительно проводили изучение особенностей развития органов половой системы плода.

При физиологическом течении беременности контроль ультразвуковых параметров при измерении мошонки плода свидетельствовал о

прогрессирующем увеличении ее длины, толщины и объема в зависимости от срока гестации (таблица 16).

Таблица 16. Размеры мошонки плода в зависимости от срока гестации

Исследуемый показатель	Срок гестации, недели	1 основная группа (n=63)	2 группа сравнения (n=44)	3 контрольная группа (n=40)
Длина, мм	20	12,47±0,63	12,16±0,41	12,83±1,05
	24	15,13±1,24	14,53±0,68	15,32±1,16
	28	22,72±1,09*	18,35±0,56*#	23,44±1,17*
	32	32,58±1,30*"	25,14±1,11*#	33,12±1,26*
	34	32,85±1,45	31,23±1,18	33,66±1,31
Толщина, мм	20	12,08±0,43	11,56±0,32	12,11±0,96
	24	12,56±0,66	11,78±0,44	12,72±1,08
	28	17,71±0,74*	15,20±0,74*	18,26±1,12*
	32	26,62±0,91*	22,81±0,58*	27,36±1,04*
	34	28,59±1,06	27,93±0,95	29,84±1,15
Объем, см ³	20	0,95±0,02	0,85±0,03	0,98±0,01
	24	1,25±0,04*	1,05±0,03	1,30±0,03*
	28	3,73±0,15*#"	2,22±0,10*#	4,09±0,08*
	32	12,07±0,10*"	6,84±0,15*#	12,97±0,10*
	34	14,04±0,12	12,74±0,11*	15,67±0,15

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателем предыдущего срока гестации достоверны, $p < 0,05$; # – различия показателей в сравнении с показателем 3 контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; " – различия показателей по отношению к показателю 2 группы сравнения достоверны, $p < 0,05$.

Наиболее интенсивное изменение линейных размеров мошонки плода в 3 контрольной группе нами зафиксировано при сроках гестации 28 и 32 недели гестации, в то время, как усредненные значения объема мошонки достоверно увеличивались с 24 по 32 недели. Похожие результаты были получены в 1 основной группе. Несмотря на некоторое уменьшение средних размеров длины и толщины мошонки в этой группе, значимые различия по отношению к контрольным данным установлены только при сравнении

объема мошонки плода в сроке гестации 28 недель. Во 2 группе сравнения выявлено уменьшение изучаемых параметров мошонки при всех сроках гестации, при этом объем мошонки плодов при сроках гестации 28 и 32 недели у беременных, получавших стандартное лечение угрожающего выкидыша в анамнезе, почти в 2 раза был ниже аналогичных показателей 3 контрольной группы и в 1,7 раза – средних значений в 1 основной группе (рисунок 26).

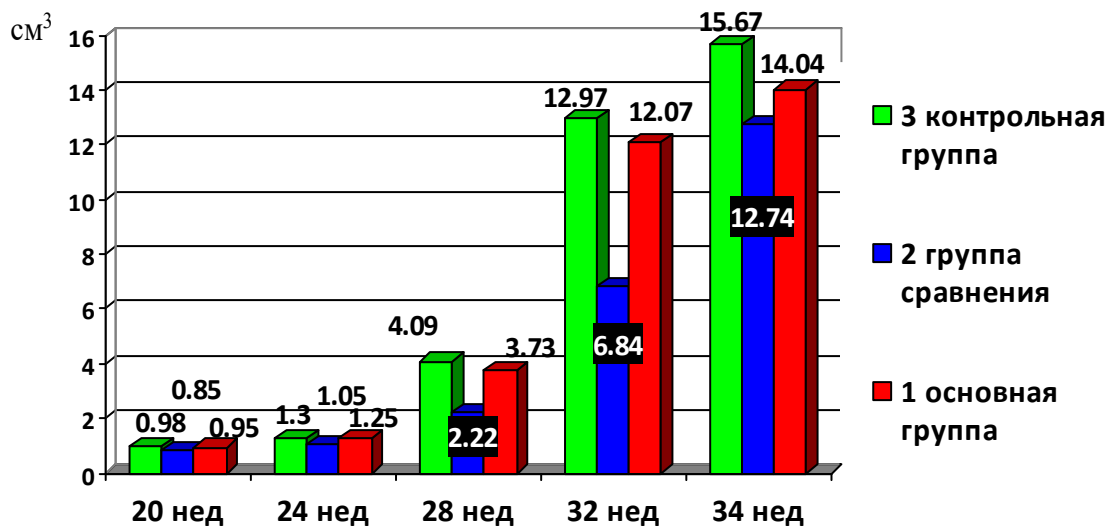


Рисунок 26. Динамика изменений объема мошонки плода с учетом срока гестации в группах обследуемых женщин.

По нашему мнению, более интенсивное увеличение линейных размеров и объема мошонки в 32 и 34 недели во 2 группе сравнения обусловлены сроками миграции яичек плода.

При физиологическом течении беременности правое яичко опускается в мошонку чуть раньше левого в 60% случаев. Сроки миграции яичек в мошонку в 3 контрольной группе отражены на рисунке 27. Минимальный срок гестации в этой группе, при котором нами было обнаружено в 1 наблюдении наличие яичек в мошонке, составил 27,4 недель. Наиболее активно процесс миграции в норме происходит с 29 по 32 недели.

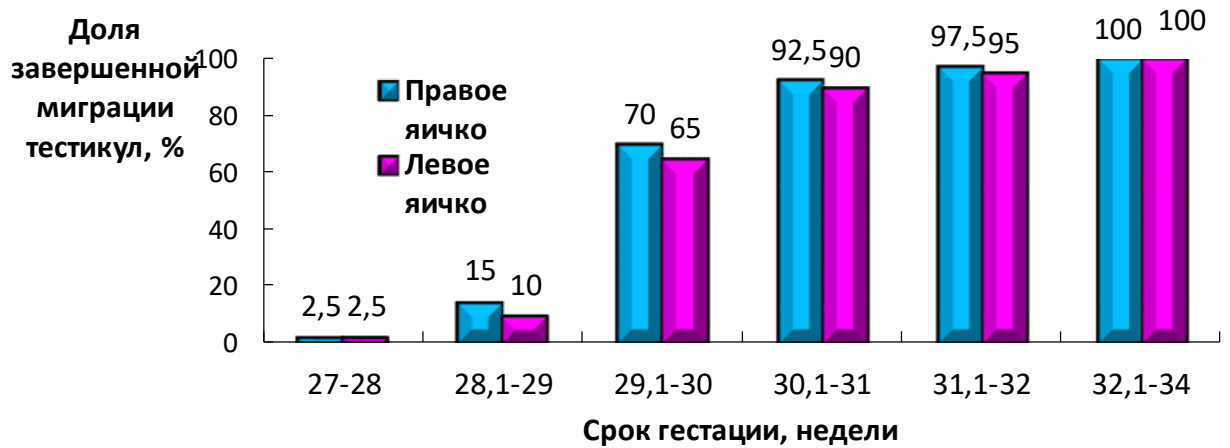


Рисунок 27. Динамика миграции яичек плода в мошонку при физиологическом течении беременности.

При осложненном течении беременности в I триместре активность процесса миграции яичек плода в мошонку отличалась в зависимости от проводимой терапии. В 1 основной группе и во 2 группе сравнения также, как и в 3 контрольной группе правое яичко опускалось раньше, чем левое (рисунки 28, 29).

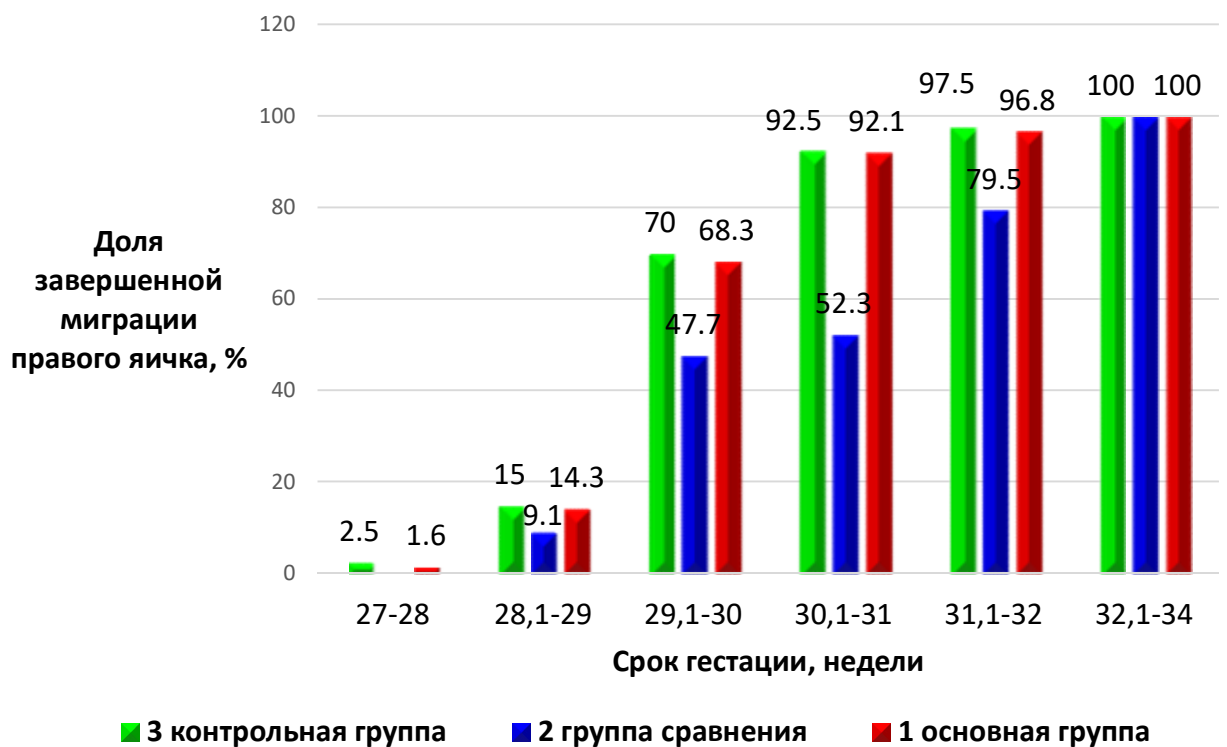


Рисунок 28. Динамика миграции правого яичка плода в мошонку в группах.

Однако, во 2 группе сравнения у беременных, получавших в I триместре стандартное лечение угрожающего выкидыша, в интервале от 30,1 до 31 недели правое яичко в мошонке плода визуализировалось только в 52,3% случаев (n=23), а левое – лишь в 45,5% (n=20), что в 1,8-2 раза было ниже аналогичных показателей 3 контрольной и 1 основной групп. В группе женщин с пролонгированным применением препаратов П удельный вес завершенной миграции правого и левого яичка плода по срокам гестации практически не отличался от данных при физиологическом течении беременности. А при сроке гестации 34 недели яички определялись в мошонке уже у всех плодов во всех группах (рисунки 28, 29).

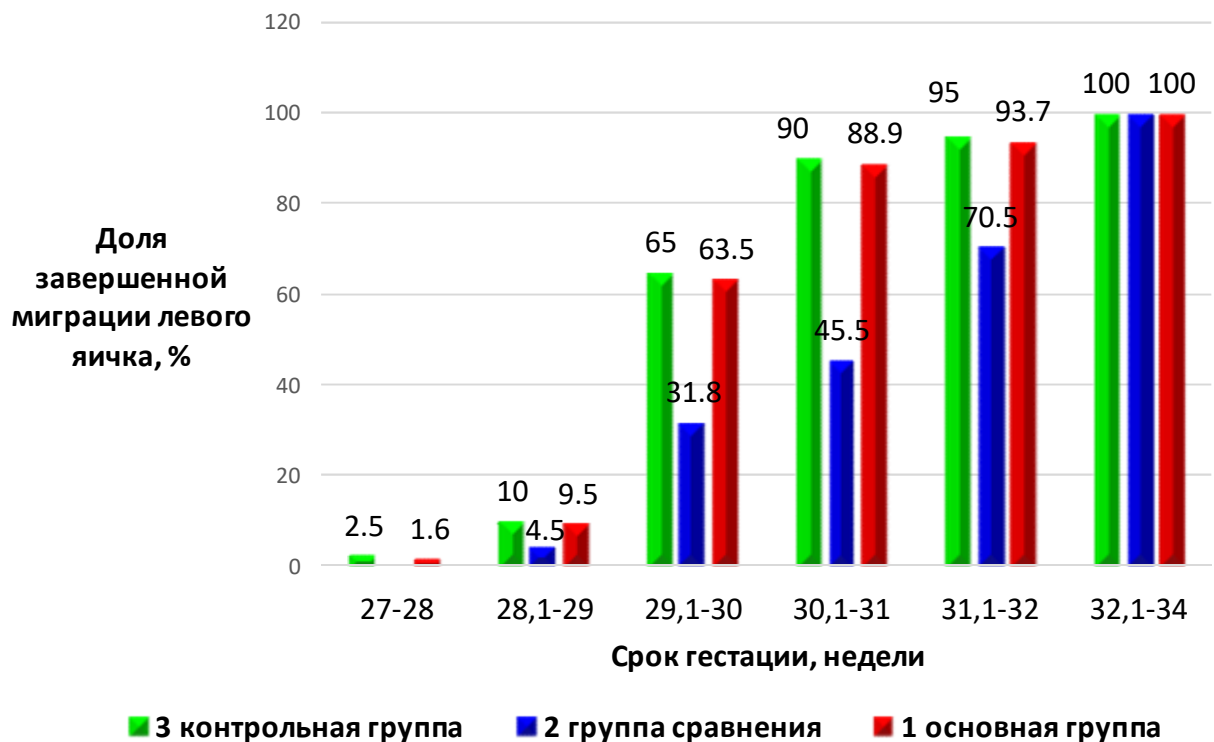


Рисунок 29. Динамика миграции левого яичка плода в мошонку в группах.

Динамический контроль размеров полового члена плода при физиологическом течении беременности с 20 по 34 недели свидетельствовал о плавном увеличении его длины и ширины в соответствии со сроком гестации (таблица 17). Аналогичные результаты были получены при

изучении данных параметров в группах беременных с осложненным течением гестации в I триместре не зависимо от варианта проводимой терапии угрожающего выкидыша ($p > 0,05$).

Таблица 17. Размеры полового члена плода в зависимости от срока гестации

Исследуемый показатель	Срок гестации, недели	1 основная группа (n=63)	2 группа сравнения (n=44)	3 контрольная группа (n=40)
Длина, мм	20	7,18±0,11	7,15±0,08	7,22±0,14
	24	8,44±0,15	8,27±0,10	8,32±0,16
	28	12,76±0,28*	12,63±0,24*	12,74±0,36*
	32	18,87±0,41*	18,83±0,61*	18,91±0,52*
	34	19,54±0,56	19,24±0,73	19,29±0,61
Толщина, мм	20	5,04±0,05	4,88±0,06	5,01±0,09
	24	5,61±0,08	5,47±0,09	5,55±0,10
	28	8,88±0,12*	8,75±0,13*	8,82±0,14*
	32	9,71±0,18	9,56±0,18	9,64±0,23
	34	11,29±0,25	11,18±0,22	11,33±0,31

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

Достоверное увеличение размеров полового члена плода к предыдущему сроку гестации во всех группах констатировано в 28 недель, в то время, как в 32 недели значимые различия установлены только при измерении длины, а толщина полового члена за эти 4 недели возрастала незначительно.

Сравнительный анализ размеров тестикул плодов мужского пола выполняли после полного завершения этапа их миграции в 32-34 недели. Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий усредненных значений длины и ширины правого и левого яичек, нами была выявлена значимая разница при расчете объема тестикул плодов (таблица 18).

Таблица 18. Размеры тестикул плода при сроках гестации 32-34 недели

Исследуемый показатель	Срок гестации, недели	1 основная группа (n=63)	2 группа сравнения (n=44)	3 контрольная группа (n=40)
Правое яичко	Длина, мм	11,26±1,68	10,43±1,76	11,31±1,31
	Ширина, мм	6,94±1,12	6,32±1,54	7,16±1,43
	Объем, мм ³	283,63±4,09#	217,88±3,23*	303,24±4,28
Левое яичко	Длина, мм	11,29±1,51	10,60±1,47	11,37±1,82
	Ширина, мм	6,87±1,47	6,30±1,62	7,05±1,86
	Объем, мм ³	278,68±4,74#	220,03±3,63*	295,56±4,51

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателем 3 контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; # – различия показателей в сравнении с показателем 2 группы сравнения достоверны, $p < 0,05$.

В группе беременных, получавших стандартное лечение угрожающего выкидыша в анамнезе (2 группа сравнения), прослежено уменьшение объемов правого яичка плода в 1,4 раза, а левого – в 1,3 раза по отношению к показателям 3 контрольной группы (таблица 18, рисунок 30).

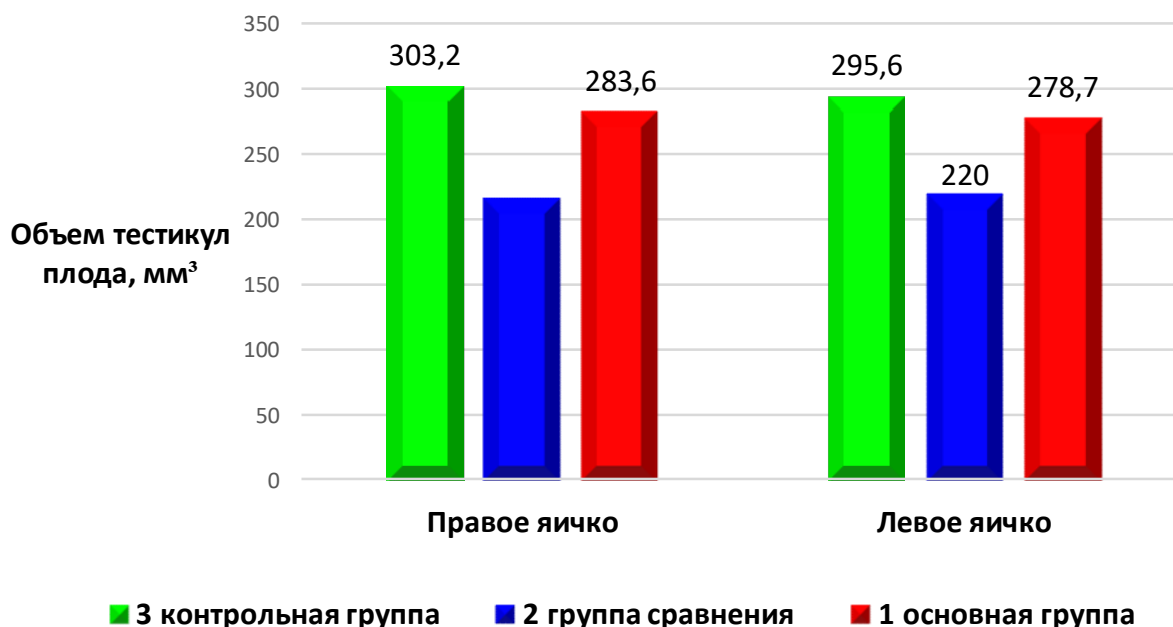


Рисунок 30. Объем тестикул плода при сроке гестации 32-34 недели в группах обследуемых женщин.

У беременных с длительным применением препаратов П (1 основная группа) средние объемы тестикул плода существенно не отличались от нормативных данных ($p>0,05$), но достоверно превышали (в 1,3 раза) аналогичные параметры 2 группы сравнения (таблица 18, рисунки 30, 31).

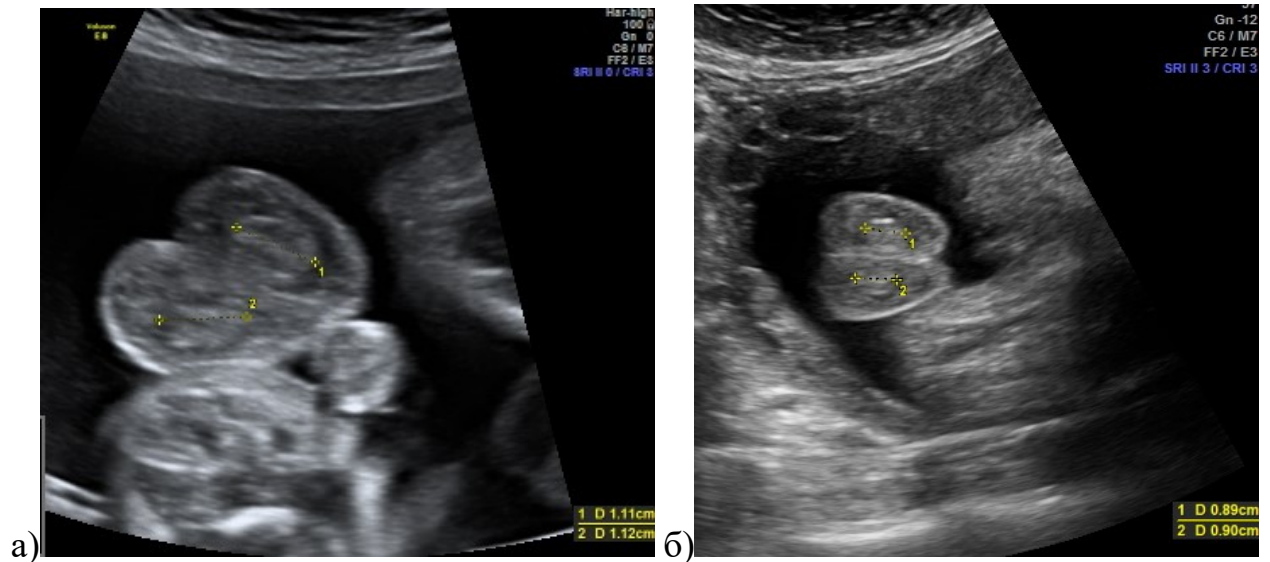


Рисунок 31. Сравнительные данные линейных размеров тестикул плода при сроке гестации 32 недели: а) в 1 основной группе; б) во 2 группе сравнения.

Результаты динамического изучения процесса формирования органов половой системы плодов мужского пола и ультразвуковой орхиметрии доказывают, что применение стандартных подходов при лечении угрожающего выкидыша в I триместре непосредственно отражается на сроках миграции яичек в мошонку плода и способствует достоверному уменьшению объема тестикул. Длительное применение препаратов П у беременных, вынашивающих мальчиков, не оказывает негативного влияния ни на этапы формирования, ни на размеры половых органов плодов мужского пола.

3.3. Корреляционный анализ между содержанием стероидных гормонов и объемом тестикул плодов мужского пола

Не вызывает сомнений, что для доказательства наличия или отсутствия причинно-следственных взаимоотношений каких-либо признаков, а также выявления конкретных математических зависимостей необходимо провести расчет коэффициентов корреляции, позволяющих определить влияние нарушений синтеза стероидных гормонов на интенсивность роста тестикул плода при различных вариантах лечения угрожающего выкидыша.

Учитывая отсутствие значимых различий между объемами правого и левого яичек плода после завершения процесса их миграции, для проведения корреляционного анализа во всех группах использовали параметры объема правого яичка и значения стероидных гормонов при сроке гестации 30-34 недели.

Результаты определения взаимоотношений между сывороточной концентрацией стероидных гормонов у беременных с плодом мужского пола и объемом правого яичка свидетельствовали о наличии многочисленных корреляционных связей (таблица 19).

Таблица 19 - Корреляционные взаимосвязи между содержанием стероидных гормонов и объемом правого яичка плода

Исследуемые параметры	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)	
	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности
Прогестерон → Объем правого яичка	0,201	0,973	0,515	2,618	0,194	0,975
Эстрадиол → Объем правого яичка	-0,158	0,620	-0,498	2,347	-0,170	0,811
Кортизол → Объем правого яичка	-0,246	1,564	-0,566	3,610	0,205	0,982
Тестостерон → Объем правого яичка	0,139	0,412	0,527	3,225	0,142	0,526

При физиологическом течении гестации и в 1 основной группе мы не обнаружили сильных и средних коррелятивных связей между исследуемыми параметрами. В 3 контрольной группе коэффициенты корреляции не превышали 0,205, а в 1 основной группе – 0,246.

Можно предположить, что гибкость слабых ненадежных связей помогает здоровому организму беременной и пациенткам, получающим длительную поддержку препаратами П после угрожающего выкидыша, сохранить широкий диапазон ответных реакций на изменения гормонального гомеостаза.

Во 2 группе сравнения прослежено увеличение коэффициентов корреляции между показателями стероидных гормонов и объемом правого яичка плода (таблица 19). Данные корреляционного анализа показали существование достоверной положительной связи между содержанием П и объемом тестикул плода при стандартном ведении беременных с клиникой угрожающего выкидыша ($p < 0,02$).

Усиление прямой корреляционной зависимости установлено между изучаемым параметром орхиметрии и уровнем Т ($p < 0,05$). Обратные взаимоотношения средней силы во 2 группе сравнения констатированы между объемом правого яичка плода и концентрацией Э ($p < 0,02$), а также с уровнем К в сыворотке крови беременных ($p < 0,05$).

Выявленный характер корреляционных связей между исследуемыми параметрами у беременных с плодом мужского пола и осложненным течением гестации в I триместре свидетельствует о негативном влиянии 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 П, после купирования симптомов угрожающего выкидыша,

позволяет предотвратить нарушения синтеза стероидных гормонов и отрицательные последствия на процесс формирования органов половой системы, что подтверждается отсутствием достоверных взаимосвязей изучаемых параметров в 1 основной группе.

3.4. Научное обоснование разработанного алгоритма дифференцированной тактики ведения беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола

Установленные особенности функционирования фетоплацентарной системы при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели после перенесенного угрожающего выкидыша, по определению параметров ультразвуковой диагностики, доплерометрии и гормонального фона, а также результаты корреляционного анализа между исследованными стероидными гормонами и показателем орхиметрии плодов мужского пола, позволили высказать предположение о том, что развитие гормональной дисфункции при осложнениях гестации в I триместре может оказать негативное влияние не только на функционирование системы «мать-плацента-плод», вследствие развития плацентарной недостаточности, но и способствовать нарушениям процесса формирования органов половой системы плода. С целью профилактики и лечения плацентарной недостаточности у беременных с клиникой угрожающего выкидыша нами было предложено, в программе стандартных лечебных мероприятий данного осложнения гестации, пролонгированное использование препаратов П (до срока 34 недель).

На III этапе своей работы мы провели сравнительный анализ течения и исходов беременности и родов у женщин, в зависимости от проводимой терапии угрожающего выкидыша.

Наблюдение за пациентками осуществлялось на протяжении всего срока гестации. Среди клинических особенностей течения беременности нами отмечена более высокая частота осложнений во 2 группе сравнения (таблица 20). Длительное применение препаратов П в 1 основной группе привело к снижению частоты симптомов УПБ во II половине гестации в 10 раз, ФПН – в 15 раз, гестационной АГ – в 3,6 раза, преэклампсии – в 8 раз.

Кроме того, в этой группе реже фиксировались ПРПО (в 5 раз), анемия (в 4,6 раза) и кольпит (в 14 раз).

Таблица 20. Особенности течения беременности в группах

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)		4 контрольная группа (n=40)	
	n	% M±m	n	% M±m	n	% M±m	n	% M±m
Угроза прерывания беременности во II половине	4	6,3±0,16	28	63,6±1,07	1	2,50±0,02	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05								
Фетоплацентарная недостаточность	3	4,8±0,15	32	72,7±1,15	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
Задержка роста плода	0	0,00	9	20,4±0,68	0	0,00	0	0,00
Маловодие	0	0,00	4	9,1±0,22	0	0,00	0	0,00
Истмико-цервикальная недостаточность	0	0,00	12	27,3±0,75	0	0,00	0	0,00
Гестационная АГ	2	3,2±0,13	5	11,4±0,40	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
Преэклампсия	4	6,3±0,16	23	52,3±0,93	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
Гестационный пиелонефрит	0	0,00	4	9,1±0,22	0	0,00	0	0,00
Преждевременная отслойка плаценты	0	0,00	3	6,8±0,15	0	0,00	0	0,00
ПРПО	5	7,9±0,17	18	40,9±0,83	3	7,5±0,04	2	4,5±0,03
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ < 0,05								
Анемия	8	12,7±0,24	26	59,1±0,97	2	4,5±0,03	1	2,50±0,02
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ < 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ < 0,05								
Кольпит	1	1,6±0,05	10	22,7±0,69	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
ОРВИ	0	0,00	16	36,4±0,72	0	0,00	0	0,00

В то же время только в группе беременных, получавших стандартное лечение угрожающего выкидыша, у четверти женщин были диагностированы

признаки ИЦН, в каждом пятом случае –ЗРП, у 4 пациенток после 35 недель гестации – маловодие и гестационный пиелонефрит, а у трех – преждевременная отслойка плаценты (таблица 20, рисунок 32). Обращала также на себя внимание довольно высокая подверженность беременных 2 группы сравнения заболеваемостью ОРВИ (36,4%).

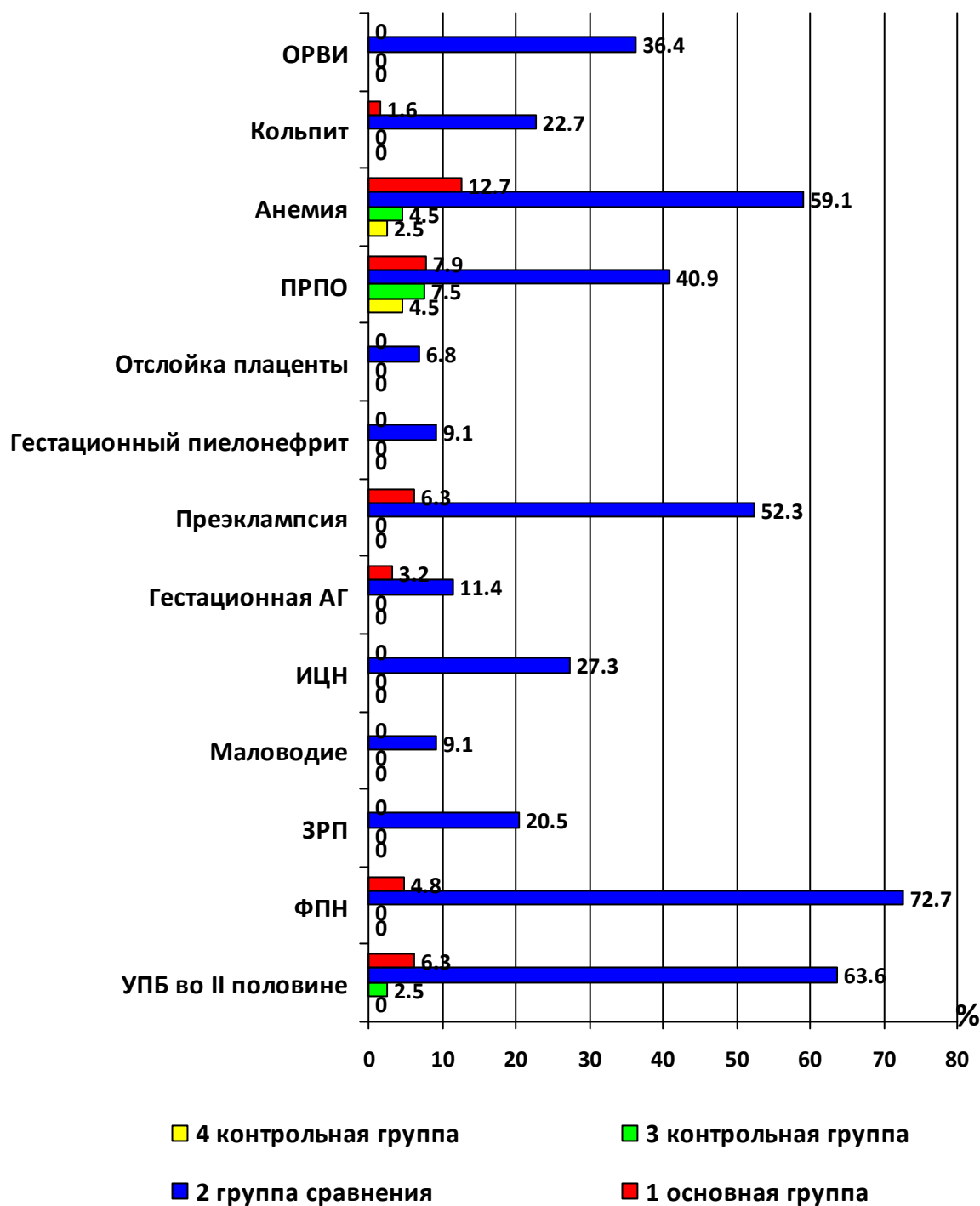


Рисунок 32. Особенности течения беременности в группах.

Исходы беременностей, а также особенности при родоразрешении пациенток в группах представлены в таблице 21.

Таблица 21. Исход беременности и особенности родоразрешения в группах

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)		4 контрольная группа (n=40)	
	n	% M±m	n	% M±m	n	% M±m	n	% M±m
ПР 31-33,6 недель	0	0,00	9	20,4±0,68	0	0,00	0	0,00
ПР 34-36,6 недель	4	6,3±0,16	19	43,2±0,85	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
Срочные роды	59	93,7±1,42	16	36,4±0,72	40	100,0±2,41	40	100,0±2,41
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05								
Консервативные роды	57	90,5±1,31	26	59,1±0,97	36	90,0±1,48	37	92,5±1,52
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05								
34-36,6 недель	2	3,5±0,15	12	46,2±0,66	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
> 37 недель	55	96,5±1,53	14	53,8±0,72	36	100,0±1,13	37	100,0±1,14
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05								
Кесарево сечение	6	9,5±0,19	18	40,9±0,83	4	10,0±0,06	3	7,5±0,04
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ < 0,05								
31-33,6 недель	0	0,00	9	50,0±0,84	0	0,00	0	0,00
34-36,6 недель	2	33,3±0,51	7	38,9±0,52	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ > 0,05								
> 37 недель	4	66,7±0,85	2	11,1±0,07	4	100,0±1,13	3	100,0±1,14
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ < 0,05; p₁₋₄ > 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ < 0,05								
Вакуум-экстракция плода	1	1,6±0,05	3	6,8±0,15	0	0,00	1	2,50±0,02
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05								
Аномалии родовой деятельности	5	7,9±0,17	6	13,6±0,41	3	7,5±0,04	2	4,5±0,03
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ > 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ < 0,05								
Длительный безводный промежуток	3	4,8±0,15	11	25,0±0,73	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
Хориоамнионит	0	0,00	4	9,1±0,22	0	0,00	0	0,00
Острый дистресс плода	2	3,2±0,13	5	11,4±0,40	1	2,50±0,02	1	2,50±0,02
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ < 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05								

В контрольных группах, независимо от половой принадлежности вынашиваемого плода, во всех наблюдениях беременность завершилась родами в срок. ПР констатированы только в группах с осложненным течением гестации в I триместре, при этом суммарно их удельный вес во 2 группе сравнения в 10 раз превышал показатель 1 основной группы.

Показаниями для досрочного завершения беременности путем операции кесарева сечения во 2 группе сравнения в сроки 31-33,6 недель стали: преждевременная прогрессирующая отслойка плаценты (n=2), тяжелая преэклампсия (n=5), длительная ФПН стадии субкомпенсации в сочетании с маловодием, ЗРП 2-3 степени и нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока 2-3 степени (n=2).

Спонтанное развитие родовой деятельности в период с 34 до 37 недель имело место у 2 женщин 1 основной группы после отмены препаратов прогестерона и 9 – 2 группы сравнения, беременность которых протекала на фоне ИЦН. Следует отметить, что у всех пациенток с ИЦН во 2 группе сравнения (n=12) после установки диагноза использовали разгружающий пессарий в сочетании с дополнительным применением препаратов прогестерона. У оставшихся из этой группы 3 беременных с ИЦН зафиксирован ПРПО при сроках 34-35 недель, что в совокупности с тазовым предлежанием плода, длительной ФПН и наличием рубца на матке явилось показанием к оперативному родоразрешению. Среди других показаний к операции при ПР в 34-36,6 недель во 2 группе сравнения отмечены: тяжелая преэклампсия (n=2), отслойка плаценты (n=1) и ПРПО (n=1) в сочетании с длительным безводным промежутком, хориоамнионитом и нарушением сократительной деятельности матки (дискоординация маточных сокращений). В 1 основной группе из 4 женщин с ПР оперативным путем родоразрешены 2 пациентки по сочетанным показаниям: ПРПО, смешанное тазовое предлежание и рубец на матке.

При сроке гестации более 37 недель в большинстве наблюдений в 1 основной и контрольных группах родоразрешение осуществлялось через естественные родовые пути, а во 2 группе сравнения консервативные роды прослежены лишь у половины женщин (таблица 21).

Среди особенностей родового акта выделены аномалии родовой деятельности, удельный вес которых во 2 группе сравнения превышал данные 1 основной группы в 1,7 раза, а показатель 4 контрольной группы с альтернативным плодом – в 3 раза. Частота возникновения нарушений сократительной деятельности матки в 1 основной группе существенно не отличалась от параметра контрольной группы пациенток с плодом мужского пола, но в 1,8 раза превысила значение группы с плодом женского пола.

С длительным безводным промежутком протекали роды только у женщин с угрожающим выкидышем в анамнезе, при этом риск данного осложнения беременности и родов возрастал во 2 группе сравнения в 5 раз, что способствовало развитию хориоамнионита в 9,1% случаев (n=4).

Кроме того, после стандартного лечения угрожающего выкидыша при родоразрешении значительно увеличивался риск интранатальной гипоксии плодов мужского пола – в 4,6 раза в сравнении с контрольными данными и в 3,6 раза – по отношению к показателю 1 основной группы (таблица 21). Во всех наблюдениях острый дистресс плода являлся показанием для завершения родов с помощью родоразрешающих операций: либо кесарево сечение (рисунок 33), либо вакуум экстракция плода системой «Kiwi» (1 основная группа – n=1; 2 группа сравнения – n=4; 4 контрольная группа – n=1).

Оперативным путем при доношенном сроке в большей степени, по отношению к показателю 2 группы сравнения, завершилась беременность/и роды в контрольных и 1 основной группах (таблица 21). Показаниями к операции кесарева сечения стали, помимо острого дистресса плода (1 основная группа – n=1; 2 группа сравнения – n=2; 3 контрольная группа –

n=1), аномалии родовой деятельности (1 основная группа – n=2; 3 и 4 контрольные группы – n=1), крупный плод при тазовом его предлежании (по 1 наблюдению в 3 и 4 группах) и клинический узкий таз (1 основная группа – n=1; 3 и 4 контрольные группы – n=1).

Все показания к оперативному родоразрешению объединены и представлены на рисунке 33.

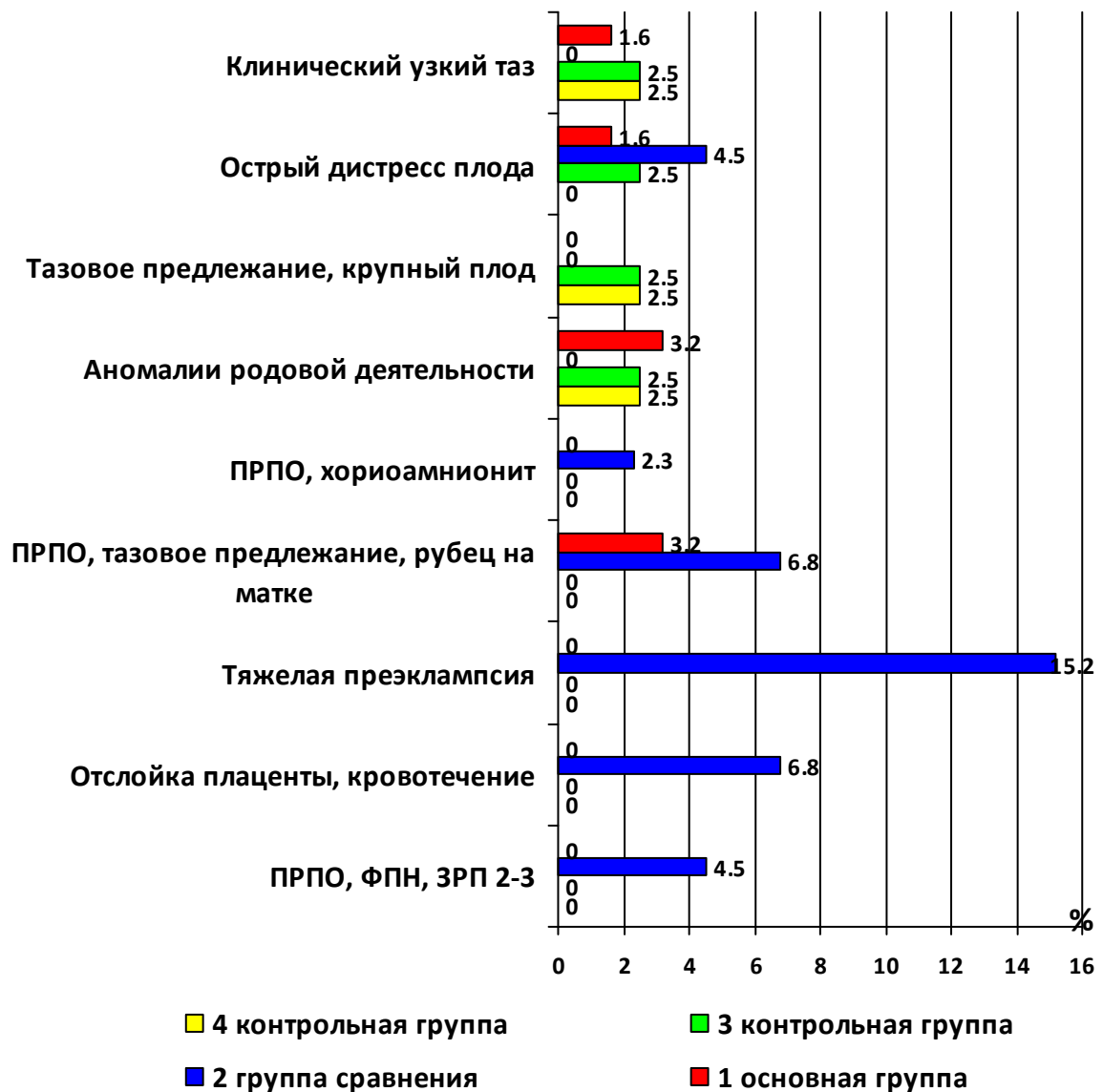


Рисунок 33. Показания к операции кесарева сечения в группах.

Следует отметить, что суммарно частота выполнения операции КС в 1 основной группе была достоверно ниже показателя 2 группы сравнения (в 4,3

раза) и незначительно отличалась от параметра 3 контрольной группы с плодом мужского пола (таблица 21).

За период проспективного исследования в 1 основной группе родилось 4 недоношенных (6,3%) и 59 доношенных (93,7%) мальчиков. Во 2 группе сравнения удельный вес недоношенных младенцев мужского пола (63,3%; n=28) превышал данные 1 основной группы в 10 раз. В 3 и 4 контрольных группах во всех наблюдениях роды закончились рождением живых доношенных новорожденных, соответственно, мужского и женского пола. Случаев мертворождения не зафиксировано ни в одной из групп. Средняя оценка по шкале Апгар при рождении детей во 2 группе сравнения ($6,2 \pm 0,9$ баллов; $p < 0,05$) была достоверно ниже показателей 1 основной ($8,3 \pm 0,7$) и контрольной групп (в 3 контрольной группе – $8,5 \pm 0,6$ и в 4 контрольной группе – $8,7 \pm 0,5$ баллов).

Средний вес новорожденных мальчиков во 2 группе сравнения (2314 ± 976 граммов) также имел значимую разницу (в 1,6 раза) при сравнении усредненных значений массы младенцев в 1 основной (3668 ± 825) и контрольных групп (у мальчиков – 3725 ± 602 , девочек – 3651 ± 549 граммов).

Анализ состояния здоровья детей показал более высокую заболеваемость во 2 группе сравнения за счет недоношенных мальчиков (таблица 22). Длительное применение препаратов П после угрожающего выкидыша у беременных 1 основной группы позволило не только снизить частоту ПР, но и значительно улучшить состояние здоровья новорожденных мужского пола.

Случаев ранней и поздней неонатальной смерти детей в 1 основной и контрольных группах не было. Во 2 группе сравнения констатировано 2 случая летального исхода недоношенных мальчиков: одного – на 5 сутки, другого – на 24 сутки после рождения.

Таблица 22. Перинатальная заболеваемость новорожденных в группах

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=63)		2 группа сравнения (n=44)		3 контрольная группа (n=40)		4 контрольная группа (n=40)	
	n	% M±m	n	% M±m	n	% M±m	n	% M±m
Недостаточность питания и замедление роста	0	0,00	10	22,7±0,69	0	0,00	0	0,00
Неонатальная желтуха	2	3,2±0,13	23	52,3±0,93	0	0,00	0	0,00
p₁₋₂ < 0,05								
Внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении	2	3,5±0,15	18	40,9±0,83	1	2,50±0,02	1	2,50±0,02
p₁₋₂ < 0,05; p₁₋₃ < 0,05; p₁₋₄ < 0,05; p₂₋₃ < 0,05; p₂₋₄ < 0,05; p₃₋₄ > 0,05								
Респираторный дистресс синдром	0	0,00	9	20,4±0,68	0	0,00	0	0,00
Внутриутробная пневмония	0	0,00	4	9,1±0,22	0	0,00	0	0,00
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ВЖК)	0	0,00	3	6,8±0,15	0	0,00	0	0,00

Причинами неонатальной смерти новорожденных в обоих случаях стали: РДСН, в сочетании с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, внутриутробной пневмонией и сепсисом. В связи с этим показатель перинатальной смертности во 2 группе сравнения составил 22,7%, а неонатальной – 45,5%.

По заключениям морфологического исследования последов плацента при микроскопии соответствовала сроку гестации в 1 основной группе – в 93,7% (n=59), в 3 и 4 контрольных группах – в 100% (рисунок 34).

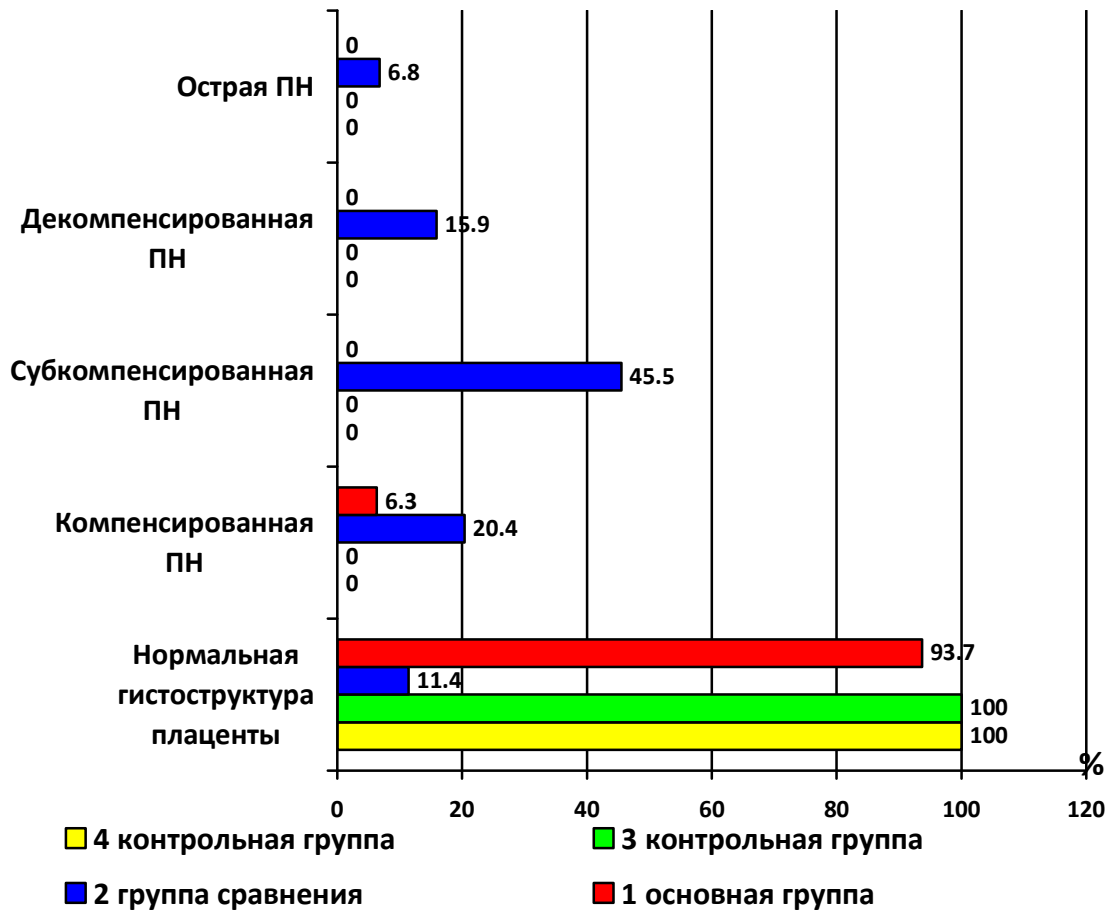


Рисунок 34. Результаты морфологического исследования плаценты в группах.

Во 2 группе сравнения частота выявления нормальной структуры плацентарной ткани не превышала 11,4% (n=5). В большинстве наблюдений в этой группе были установлены гистологические признаки хронической плацентарной недостаточности (81,8%): компенсированной (20,4%; n=9), субкомпенсированной (45,5%; n=20) и декомпенсированной (15,9%; n=7), а в трех результатах диагностированы изменения, характерные для острой плацентарной недостаточности (6,8%). В 1 основной группе хроническая компенсированная плацентарная недостаточность, основными проявлениями которой являлись умеренно выраженные дистрофические и компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте, обнаружена в 6,3% случаях (n=4).

Таким образом, 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, которые проявляются в виде УПБ во II половине (до 63,6%), ИЦН (до 27,3%), преэклампсии (до 52,3%, в том числе тяжелой –15,9%), гестационной АГ (до 11,4%), ЗРП (до 20,4%), маловодия (до 9,1%), ПРПО (до 40,9%), что способствует 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. Применение дифференцированной акушерской тактики, основанной на длительном применении препаратов П (до 34 недель) после купирования симптомов угрожающего выкидыша, позволяет эффективно предотвратить гормональный дисбаланс и нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока, создавая благоприятные условия для пролонгирования беременности, снижая риск ПР в 10 раз, а летальность новорожденных – до нуля.

3.5. Особенности гормонального статуса мальчиков в период мини-пубертата, в зависимости от тактики ведения беременности после угрожающего выкидыша

Известно, что становление репродуктивной системы мальчиков происходит в несколько этапов [82, 83]. Мини-пубертат – это период постнатальной транзиторной активации гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез (со 2 недели после рождения до 3 месяцев). Синтез и секреция Т регулируется гонадотропными гормонами гипофиза, уровень которых у здоровых мальчиков в возрасте 1-3 месяцев (мини-пубертат) сопоставим с показателями пубертатного периода. Многие ученые считают крайне важным проведение гормонального обследования мальчиков в период мини-пубертата для прогнозирования возможных нарушений пубертата и своевременной их коррекции, что позволяет восстановить и улучшить репродуктивный потенциал будущих мужчин.

Определение Т и гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) в сыворотке крови мальчиков в возрасте 2 месяцев осуществлялось с письменного согласия матерей. Всего нами было обследовано 125 детей: в 1 основной группе – 59 (в том числе 4 недоношенных младенца), во 2 группе сравнения – 41 (недоношенных – 23) и в 3 контрольной группе – 25.

При изучении содержания общего Т в сыворотке крови мальчиков 1 основной группы мы не выявили значимых различий в сравнении с показателем 3 контрольной группы (таблица 23). Уровень гормона даже у недоношенных младенцев (n=4) в 1 основной группе находился в интервале от 1,4 до 1,5 нг/мл, что соответствует нормативным значениям Т в период мини-пубертата (от 1,3 до 1,8 нг/мл). Во 2 группе сравнения отмечено достоверное снижение изучаемого параметра (в 1,3 раза) по отношению к данным 1 основной и 3 контрольной групп, при этом более низкие результаты сывороточной концентрации Т (до 1,1–1,2 нг/мл) получены у

недоношенных мальчиков (n=7), рожденных при сроках гестации 31-33,6 недель путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в связи с тяжелой преэклампсией, длительной ФПН, ЗРП, нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока и маловодием.

Таблица 23. Содержание тестостерона и гонадотропных гормонов в группах мальчиков в период мини-пубертата

Исследуемый показатель	1 основная группа (n=59)	2 группа сравнения (n=41)	3 контрольная группа (n=25)
Тестостерон (нг/мл)	1,59±0,04#	1,26±0,05*	1,67±0,03
Лютеинизирующий гормон – ЛГ (мМЕ/мл)	3,45±0,16#	4,75±0,13*	3,48±0,16
Фолликулостимулирующий гормон – ФСГ (мМЕ/мл)	0,95±0,25	1,13±0,16	0,92±0,27

Примечания: * – различия показателей в сравнении с показателем 3 контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; # – различия показателей в сравнении с показателем 2 группы сравнения достоверны, $p < 0,05$.

Определение ЛГ в крови доношенных мальчиков 3 контрольной группы показало соответствие результатов в интервале 2,87–4,09 мМЕ/мл. При сравнительном анализе средних значений ЛГ в 1 основной группе с контрольными данными мы не обнаружили существенных различий (таблица 23). В то время, как во 2 группе сравнения констатировано увеличение ЛГ в среднем в 1,4 раза, а самые высокие концентрации гормона прослеживались в этой группе у недоношенных детей (до 5,5 мМЕ/мл), что превышало нормативные данные.

Несколько иная ситуация установлена при исследовании ФСГ в сыворотке крови новорожденных мальчиков. Содержание этого гонадотропного гормона во 2 группе сравнения варьировало от 0,97 до 1,29 мМЕ/мл, при этом усредненное значение ФСГ незначительно возрастало по отношению к показателям 1 основной и 3 контрольной групп (таблица 23).

На основании вышеизложенных результатов гормонального обследования можно 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. Стандартное лечение угрожающего выкидыша при вынашивании плода мужского пола приводит к снижению общего Т с одновременным повышением уровня ЛГ в сыворотке крови новорожденных, что свидетельствует о нарушении гипофизарно-гонадной регуляции, снижении функции тестикул и патологическом течении мини-пубертата в большей степени у недоношенных мальчиков. В связи с этим, всем беременным с осложненным течением гестации в I триместре необходимо при проведении ультразвукового скрининга при сроках 20-22 и 30-34 недели дополнительно оценивать состояние органов половой системы плода мужского пола, а уменьшение объема яичек ниже нормативных данных расценивать как маркер патологии мини-пупертата и возможных проблем репродуктивной функции в зрелом возрасте. 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.).

С другой стороны, на этом этапе нашей работы доказано отсутствие негативного влияния длительного применения препаратов П у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола на синтез и секрецию гонадотропных гормонов и Т у новорожденных в период мини-пубертата, что позволяет считать предложенную дифференцированную акушерскую тактику эффективной и безопасной, как для матери, так и для плода.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Не вызывает сомнений, что сохранение репродуктивного здоровья женского и мужского населения будет оставаться одной из главных задач здравоохранения еще на протяжении многих лет. Несмотря на новейшие достижения науки в диагностике, лечении и профилактике угрожающего выкидыша, частота невынашивания беременности и преждевременных родов неуклонно возрастает [1, 3, 5, 30, 45, 91, 101, 115, 117, 134, 164, 168, 173, 193, 196, 198, 205, 216, 228, 238].

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 [16, 17, 18, 19, 41, 49, 61, 113, 131, 160, 180, 208, 222]. 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 [207]. 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 [207]. 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 [41, 49, 64, 187, 204, 222, 225].

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 [137, 194]. Больше половины 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 [5, 13, 24, 100, 101, 137, 195].

Среди факторов риска ПР необходимо выделить и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез [7, 11, 38, 87, 90, 137, 194, 201, 209]. По нашим данным в группах пациенток с ПР удельный вес перенесенных абортов 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 [11, 20, 79, 85, 106, 111, 112, 141, 145,

147, 176, 223]. По результатам нашего исследования среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток с ПР преобладали 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 влияния 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) [15, 41]. Однако, в своем исследовании P.J. Teoh 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 [225].

На увеличение оперативного родоразрешения при ПР указывают многие источники литературы [5, 48, 54, 98, 101, 168, 210, 224]. 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 возникновения различных нарушений родовой деятельности [41, 204]. 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, превалируют

нарушения сократительной функции матки по типу чрезмерной родовой деятельности [41].

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 превалирование 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. 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 (до $17,84 \pm 1,36$ нг/мл) и К (до $343,63 \pm 10,1$ нг/мл) на фоне снижения (в 1,3 раза) П (до $95,92 \pm 3,24$ нг/мл) и Т (до $2,15 \pm 0,11$ нг/мл) 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 [106, 108, 109,

110, 111, 112, 119, 123, 148, 174, 177, 184, 186]. 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 [109, 110, 130, 133, 148, 157, 174, 177, 214, 233, 234]. В своей публикации С.W. Ку и соавт. (2018) убедительно доказал, что уменьшение П на ранних сроках гестации ассоциируется с угрожающим абортom и последующим полным выкидышем на 16 неделе беременности [172]. В то же время ученые американского университета (штат Иллинойс) в своем экспериментальном исследовании при моделировании на мышах бактериально индуцированных ПР не обнаружили снижения уровня П в сыворотке крови [146]. Кроме того, нарушение синтеза П и Э считают одним из маркеров формирования плацентарной недостаточности и задержки роста плода [85, 93, 229]. По мнению G.M. Anelli и соавт. (2019) увеличение Э в сыворотке крови беременных коррелирует с меньшим весом плода при рождении [123].

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) [93]. 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 [106, 108, 109, 110, 119, 161, 234]. В исследовании S.J. Cheraк и соавт. (2018) установлена отрицательная зависимость между уровнем К матери и весом новорожденных детей [135]. 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 [42, 199]. 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 [226]. 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 [186, 191]. 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 [107, 163]. В экспериментальной работе N. Вага и соавт. (2018) показано, что уменьшение Т в крови мышей привело к самопроизвольным выкидышам и негативно отразилось на развитии плода мужского пола [126].

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 невынашивания беременности [26, 46, 47, 106, 111, 112, 129, 150, 155, 218, 227, 230, 231]. 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 [57, 121, 192]. Вместе с тем, S. Olgan и соавт. (2016) рекомендуют использовать увеличение индекса резистентности маточных артерий в качестве прогностического маркера преждевременных родов [189].

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 [116]. 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. Стандартное лечение угрожающего выкидыша в I триместре непосредственно отражалось не только на сроках миграции яичек в мошонку плода 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±4,51 мм³. 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.

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 [136, 181]. 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%). 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) [213].

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 прерывания беременности у женщин с плодом мужского пола, 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 мм³ – 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Сидельниковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Алейник, В.А. Особенности иммунологических изменений у женщин с невынашиванием беременности при наличии аутоантител / В.А. Алейник, С.М. Бабич, Х.Н. Негматшаева, О.С. Юлдашева // Молодой ученый. – 2017. – № 22. – С. 411-414.
3. Алехина, А.Г. Невынашивание беременности вследствие истмико-цервикальной недостаточности / А.Г. Алехина, А.Е.Блесманович, Ю.А. Петров // Синергия Наук. – 2018. – № 19. – С. 990-998.
4. Андриевская, И.А. Морфологическое строение вилочковой железы у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / И.А. Андриевская, И.Н. Гориков, Л.М. Сомова, Н.А. Ишутина, Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 64-69.
5. Анчева, И.А. Современное виденье проблемы преждевременных родов в акушерской практике / И.А. Анчева // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Т. 1, № 3 (137). – С. 11-12.
6. Артифексова, М.С. Многофакторная оценка динамики нарушений развития мужской половой системы в онтогенезе / М.С. Артифексова, С.Б. Артифексов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 117-119.
7. Аскеров, А.А. Факторы риска развития преждевременных родов в Алайском районе Ошской области / А.А. Аскеров, Н.Н. Зыятова, Г.А. Субанова // Вестник Ошского государственного университета. – 2017. – № 4. – С. 15-18.

8. Баев, О.Р. Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков / О.Р. Баев, О.Н. Васильченко, А.О. Карапетян // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 46-50.
9. Баринов, С.В. Опыт ведения беременных с миомой матки больших размеров / С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская, О.В. Лазарева, Г.В. Дудкова, Е.А. Фрикель, И.О. Ледовских, М.И. Шишкина, Т.А. Стоцкая // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – № 3 (2). – С. 34-41.
10. Батрак, Н.В. Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 35-39.
11. Батырева, Н.В. Факторы риска очень ранних преждевременных родов / Н.В. Батырева, С.С. Сеницына, Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина, И.А. Бойко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 1 (72). – С. 57-61.
12. Башмакова, Н.В. Цитогенетические нарушения у эмбриона при неразвивающейся беременности / Н.В. Башмакова, Т.Б. Третьякова, Н.С. Демченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. Т. 13, № 4. – С. 18-21
13. Белоусова, В.С. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения / В.С. Белоусова, А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, О.А. Свитич, И.М. Богомазова, Е.Г. Пицхелаури // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 47-51.
14. Беляева, М.А. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) / М.А. Беляева, С.А. Бобров, С.В. Лапин // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – № 7 (3). – С. 118-123.
15. Боташева, Т.Л. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола

- плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, А.В. Хлопонина, О.Д. Саргсян, В.В. Барина // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 22-27.
16. Боташева, Т.Л. Особенности системы гемостаза беременных женщин в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.А. Капустин, Л.В. Каушанская, В.С. Гимбут // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 34-40.
17. Боташева, Т.Л. Половой диморфизм плода и его влияние на функциональные особенности системы крови женщин при физиологической беременности / Т.Л. Боташева, Н.П. Ерофеев, В.А. Линде, Е.А. Капустин, Н.В. Палиева, Л.В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15820> (дата обращения: 08.06.2019).
18. Боташева, Т.Л. Роль системы ангиогенных факторов и цитокинов в прогнозировании плацентарной недостаточности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, О.Д. Саргсян, А.Н. Рымашевский, Н.В. Ермолова, А.А. Михельсон // Современные проблемы науки и образования. 2014. – № 4; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14112> (дата обращения: 08.06.2019).
19. Боташева, Т.Л. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, О.Д. Саргсян, Н.В. Ермолова, В.С. Гимбут, Е.В. Железнякова, А.А. Михельсон // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15830> (дата обращения: 08.06.2019).
20. Ветров, В.В. Проблема очень ранних преждевременных родов в России на современном этапе (обзор литературы) / В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А.

- Воинов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 51-58.
21. Воскресенский, С.Л. Исходы родов у пациенток, получивших стационарное лечение по поводу угрозы невынашивания в I триместре беременности / С.Л. Воскресенский, В.Л. Тришина // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2017. – № 7 (4). – С. 550-554.
22. Газиева, И.А. Роль нарушений гормональной и сосудистой регуляции в генезе ранних репродуктивных потерь / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXIII, № 4. – С. 22-33.
23. Геряк, С.Н. Патогенетические подходы к лечению преждевременных родов на фоне хронического очага инфекции / С.Н. Геряк, Н.В. Петренко, В.Ю. Добрянская, Е.А. Якимчук // Здоровье женщины. – 2017. – № 3 (119). – С. 54.
24. Девятова, Е.А. Преждевременные роды: возможна ли эффективная профилактика? / Е.А. Девятова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3 (21). – С. 21-28.
25. Джобава, Э.М. Угрожающие преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность: тактика и стратегия комплексной терапии / Э.М. Джобава, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, А.С. Галкина, С.В. Любанская, Ю.Э. Доброхотова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. Т. 11, № 4. – С. 41-46.
26. Дивакова, Т.С. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности / Т.С. Дивакова, М.П. Фомина // Медицинские новости. – 2014. – № 2. – С. 67-72.
27. Дикке, Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраргументы и доказательства / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 96-102.

- 28.Доброхотова, Ю.С. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия / Ю.С. Доброхотова, А.В. Степанян, В.Б. Шустова, Г.Б. Дикке // Фарматека. – 2015. – № 3. – С. 38–43.
- 29.Доброхотова, Ю.Э. Препараты магния в комплексном лечении невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Кузнецова, Л.Е. Мезенцева, Л.В. Попова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 116-120.
- 30.Доброхотова, Ю.Э. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации [Электронный ресурс] / Доброхотова Юлия Эдуардовна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 144 с.
- 31.Довжикова, И.В. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко // Бюллетень. – 2016. – № 60. – С. 94-104.
- 32.Дорохович, И.В. Морфология мужской половой железы у зародышей и плодов человека / И.В. Дорохович, Г.П. Дорохович // Медицинский журнал. – 2014. – № 1 (47). – С. 61-64.
- 33.Дядичкина, О.В. Влияние прогестерона на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов при угрожающих преждевременных родах / О.В. Дядичкина, Л.Е. Радецкая // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 3. – С. 6-13.
- 34.Енькова, Е.В. Комплексные изменения продукции гликоделина и интерлейкина II при угрозе прерывания беременности / Е.В. Енькова, В.А. Грибанова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 370-372.
- 35.Ефремов, Е.А. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин / Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцов, А.О. Бутов, Х.З. Хизриев, Ю.В. Кастрикин, И.С. Толстов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 64-69.

36. Жорникова, А.В. Теория антифосфолипидного синдрома / А.В. Жорникова, Г.Ц. Туманян, С.В. Тамразова, Л.И. Маркво // Синергия наук. – 2018. – № 20. – С. 670-673.
37. Жукова, Н.П. Клинический опыт применения инъекционной формы натурального прогестерона Сустен в лечении угрозы невынашивания беременности в I триместре / Н.П. Жукова, И.М. Арестова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 1 (37). – С. 127-136.
38. Жукова, Э. Современный взгляд на риски развития преждевременных родов / Э. Жукова, Р. Чилова, Д. Сычев, Н. Трифонова, Г. Проклова // Врач. – 2018. – Т. 29, № 1. – С. 14-15.
39. Жуковец, И.В. Синтез стероидных гормонов во время беременности / И.В. Жуковец, Э.Н. Зарицкая // Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 96–98.
40. Игнатко, И.В. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности / И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, А.С. Кузнецов, А.А. Чурганова, В.А. Лебедев, Н.А. Богачева, И.М. Богомазова, М.А. Карданова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 148-156.
41. Кабанова, М.А. Течение и исходы беременности в зависимости от пола плода / М.А. Кабанова, Н.М. Толкач, Н.Б. Колесникова, С.В. Калентьева // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 2. – С. 21-23.
42. Калинин, С.Ю. Роль тестостерона в женском организме. общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворслов // Доктор.Ру. – 2015. – № 14(115). – С. 59-64.
43. Камилова, М.Я. Изменения плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным

- невынашиванием беременности / М.Я. Камилова, Д.М. Рахматуллоева, С.У. Арабова // *Sciences of Europe*. – 2017. – № 14-1 (14). – С. 45-48.
44. Камилова, М.Я. Изменения уровней маркеров апоптоза и гормонального фона у женщин с угрозой прерывания беременности / М.Я. Камилова, С.У. Арабова, Д.М. Рахматуллоева, Д.М. Гулакова // *Известия академии наук республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. – 2015. – № 2 (190). – С. 83-88.
45. Каминский, В.В. Современные подходы в лечении невынашивания беременности / В.В. Каминский, В.В. Коноплянко, М.Н. Шалько, Н.Я. Ратушняк // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 18-28.
46. Кан, Н.Е. Натуральный микронизированный прогестерон в комплексной терапии угрожающих преждевременных родов / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2018. – № 2 (20). – С. 83-87.
47. Каткова, Н.Ю. Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью / Н.Ю. Каткова, О.И. Бодрикова, К.Б. Покусаева, И.М. Безрукова, О.И. Гусева, Н.В. Лебедева, Е.С. Купцова, Н.К. Рыжова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2017. – № 26. – С. 18-21.
48. Керчелаева, С.Б. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах / С.Б. Керчелаева, О.В. Кузнецова, А.В. Тягунова, Л.В. Попова, М.В. Бурденко, Г.Ю. Аристов // *Лечащий врач*. – 2015. – № 7. – С. 56.
49. Колесникова, Н.Б. Особенности течения и исходов беременности в зависимости от пола плода / Н.Б. Колесникова, М.А. Кабанова, С.В. Калентьева // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 52-55.

50. Кошелева, Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение : учебное пособие / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова. – СПб.: Н-Л, 2002. – 70 с.
51. Кузнецова, И.В. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С.42-49.
52. Кузьмина, А.Л. Новые методы диагностики генетических аномалий как причин невынашивания беременности ранних сроков / А.Л. Кузьмина, О.В. Антонов, А.А. Вельматова, Э.В. Конферчук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 53-59.
53. Куприянова, Л.С. Патоморфологические особенности строения яичников плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции / Л.С. Куприянова // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 5 (86). – С. 78-81.
54. Курочка, М.П. Чем обусловлены различные исходы сверхранних преждевременных родов? / М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2-2. – С. 63-69.
55. Курцер, М.А. Опыт применения трактоцила (атозибан) при лечении беременных с угрозой преждевременных родов / 109. Курцер М.А., Ю.Ю. Кутакова, А.Л. Черепнина, М.В. Борец, О.Н. Курбатская // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 3. – С. 47–49."
56. Куцын, К.А. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов системы репарации и контроля клеточного цикла у женщин с невынашиванием беременности / К.А. Куцын, К.А. Коваленко, Е.В. Машкина, Т.П. Шкурят // Главный врач Юга России. – 2015. – № 3 (45). – С. 9-12.
57. Ланкина, Л.Ш. Особенности маточной гемодинамики при формировании ретрохориальной гематомы в I триместре беременности / Л.Ш. Ланкина,

- Н.Ф. Хворостухина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 229-230.
58. Ларичева, И.П. Гормональная адаптация новорожденных при нормальной и нарушенной функции фетоплацентарной системы : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / И. П. Ларичева. – Москва, 1984. – 210 с.
59. Левкович, М.А. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности / М.А. Левкович, Д.Д. Нефедова, Л.Д. Цатурян, Е.М. Бердичевская // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24850> (дата обращения: 08.06.2019).
60. Левкович, М.А. Иммунологические предикторы невынашивания беременности в I триместре / М.А. Левкович, Д.Д. Нефедова, Т.Г. Плахотя // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 66 (S). – С. 38-39.
61. Линде, В.А. Половой диморфизм в формировании системы «мать-плацента-плод» / В.А. Линде, Т.Л. Боташева, Е.С. Емельяненко, А.В. Черноситов, В.В. Барина, А.А. Михельсон // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 45-49.
62. Линде, В.А. Современное состояние проблемы преждевременного прерывания беременности при урогенитальной инфекции / В.А. Линде, М.А. Левкович, Д.Д. Нефедова, Ж.С. Буторина // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 4. – С.39-42.
63. Лычагин, А.С. Невынашивание беременности: вклад мужского фактора и возможности его преодоления / А.С. Лычагин, О.Ю. Малинина // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 106-114.
64. Мальгина, Г.Б. Многоплодная беременность как причина сверхранних преждевременных родов / Г.Б. Мальгина, Н.В. Башмакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 58-62.

65. Мальцева, Л.И. Современный взгляд на применение прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Л.И. Мальцева, Д.М. Никогосян // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 58-62.
66. Мальцева, Л.И. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности / Л.И. Мальцева, М.Л. Никогосян // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 56-59.
67. Мамедалиева, Н.М. Клинико-иммунологические аспекты невынашивания беременности / Н.М. Мамедалиева, А.М. Курманова, Г.Н. Мошкалова, В. Ким // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 1-5.
68. Маслякова, Г.Н. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на развитие яичек новорожденных (экспериментальное исследование) / Г.Н. Маслякова, Т.В. Палатова, А.Б. Бучарская, А.В. Медведева, Е.С. Воронина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27129> (дата обращения: 08.06.2019).
69. Маслякова, Г.Н. Современное представление о развитии и патологии яичек плода (обзор) / Г.Н. Маслякова, Т.В. Палатова, А.А. Серкова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 511-514.
70. Милованов, А.П. Противовоспалительный эффект препарата Виферон® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент / А.П. Милованов, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова, Н.В. Зароченцева, Л.В. Кещьян, Т.В. Фокина, А.В. Микаэлян // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 2 (22). – С. 28-33.
71. Мираков, В.В. Лапароскопия в диагностике и лечении нарушений формирования пола у детей / В.В. Мираков, Е.А. Володько, А.Б. Окулов,

- Д.Н. Годлевский, А.В. Аникиев, О.Я. Поварнин // MEDICUS – 2016. – № 2 (8). – С. 122-124.
- 72.Мирошниченко, М.С. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы плодов и новорожденных / М.С. Мирошниченко, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина // Морфология. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 57-60.
- 73.Мирский, В.Е. Динамика андрологической заболеваемости у школьников Фрунзенского района Санкт-Петербурга / В.Е. Мирский, С.В. Рищук, Т.А. Душенкова, Т.А. Дудниченко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – № 3 (56). – С. 31-39.
- 74.Морозов, Д.А. Оценка репродуктивной системы и расчет риска развития субфертильности у пациентов с односторонним крипторхизмом / Д.А. Морозов, Е.С. Пименова, С.Ю. Городков, Н.А. Захарова // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 60-65.
- 75.Осипова, Н.А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности / Н.А. Осипова // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 14-17.
- 76.Палатова, Т.В. Морфологические особенности яичек плода при хронической внутриутробной гипоксии на разных сроках гестации / Т.В. Палатова, Г.Н. Маслякова, А.Б. Бучарская, А.В. Медведева, Е.С. Воронина // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 4. – С. 21-26.
- 77.Петрова, К.К. Клинико-функциональные и гормональные причины раннего невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции / К.К. Петрова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 4 (71). – С. 111-113.
- 78.Потапов, В.А. Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности / В.А. Потапов, Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №4 (18). – С. 56-61.

- 79.Проклова, Г. Факторы риска преждевременных родов / Г. Проклова, Е. Сокова, Р. Чилова, Э. Жукова, Н. Трифонова, Е. Ерошенко, Н. Гончаренко // Врач. – 2017. – № 8. – С. 28-29.
- 80.Пыков, М.И. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М. : Видар-М, 2001. – С. 493-497.
- 81.Радзинский, В.Е. Результаты общероссийского исследования атозибана при преждевременных родах: атозибан: теперь и в России / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова, А.С. Гондаренко // Status Praesens. – 2014. – № 6. – С. 23–28
- 82.Райгородская, Н.Ю. Морфофункциональная характеристика гонад у детей с различными вариантами нарушения формирования пола в период мини пубертата / Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, В.К. Поляков, Е.Н. Цмокалюк // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 46-50.
- 83.Райгородская, Н.Ю. Состояние репродуктивной системы мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма / Н.Ю. Райгородская, Д.А. Морозов, Н.В. Болотова, Л.Н. Седова, Е.С. Пименова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 1. – С. 32-39.
- 84.Резниченко, Г.И. Перспективы лечения угрозы преждевременных родов с применением сублингвальной формы микронизированного прогестерона / Г.И. Резниченко, Н.Ю. Резниченко, В.Ю. Потеня, И.Л. Антонюк // Здоровье женщины. – 2016. – № 7 (113). – С. 28.
- 85.Романовская, А.В. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных с гриппом / А.В. Романовская, А.И. Давыдов, Н.Ф. Хворостухина, Д.А. Новичков, О.В. Трушина, Н.Н. Степанова, А.А. Плеханов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 41-44.

86. Рыжков, В.В. Перинатальные аспекты внутриутробных инфекций / В.В. Рыжков, А.В. Копылов, Е.Н. Колтунов, Е.В. Кулакова, О.Р. Контлокова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 33-36.
87. Савельева, Г.М. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава, М.В. Алексеенкова, А.Г. Коноплянников, О.А. Латышкевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 24-29.
88. Савельева, Г.М. Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, М.М. Астраханцева // Доктор.ру. – 2014. – № 12 (100). – С. 30-33.
89. Савельева, И.В. Микронизированный прогестерон в комплексном ведении беременных с неразвивающейся беременностью в анамнезе / И.В. Савельева, О.В. Широкова, Е.А. Бухарова, И.Б. Полянская, Е.Г. Галянская, Е.П. Красникова, Е.Г. Проданчук, П.В. Давыдов, Н.В. Носова, С.С. Дзюбенко, А.В. Плисецкий // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 60-63.
90. Садыкова, Г.К. Оценка факторов риска преждевременных родов / Г.К. Садыкова // Sciences of Europe. – 2018. – № 24-1 (24). – С. 28-31.
91. Салов, И.А. Беременность и дисфункция иммунной системы : монография / И.А. Салов, Н.Ф. Хворостухина, Ю.В. Михайлова, М.С. Шехтер. – Саратов, 2014. – 114 с.
92. Самигуллина, А.Э. Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности (обзор литературы) / А.Э. Самигуллина, А.К. Кушубекова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. – № 8. – С. 49-53.
93. Саргсян, О.Д. Особенности гормонального и вегетативного статуса женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / О.Д. Саргсян, Т.Л. Боташева, А.Н.

- Рымашевский, Н.В. Палиева, А.А. Фролов, В.В. Васильева // Современные проблемы науки и образования. – 2014; – 4; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14111> (дата обращения: 08.06.2019).
- 94.Сахаутдинова, И.В. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности / И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 96-99.
- 95.Сахаутдинова, И.В. Роль прогестерона в терапии угрозы прерывания у первобеременных / И.В. Сахаутдинова, Л.Ф. Азнабаева, Л.Р. Ложкина, Н.Н. Курчатова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 4 (64). – С. 20-25.
- 96.Серова, О.Ф. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности / О.Ф. Серова, Н.И. Соваев, С.Ю. Марченко, Л.В. Седаев, Н.В. Шутиова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 24-27.
- 97.Синякова, А.А. Микробиоценоз влагалища в первом триместре беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / А.А. Синякова, Е.В. Шипицына, Е.В. Рыбина, О.В. Будилова, Т.А. Плужникова, В.М. Болотских, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 65(4). – С. 44-49.
- 98.Стрижаков, А.Н. Возможно ли снизить частоту кесарева сечения? / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, В.С. Белоусова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 5-11.
- 99.Стрижаков, А.Н. Патопфизиология плода и плаценты / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.
100. Сухих, Г.Т. Клинический протокол «Преждевременные роды» / Г.Т. Сухих, Н.В. Вартапетова, З.С. Ходжаева, Е.М. Шифман, И.Р. Веккер, А.Э. Каспарова, П.Г. Мартыненко, К.П. Логунко, А.В. Михайлов, О.Л. Полянчикова, А.Ю. Рудзевич, Н.К. Тетрашвили, А.Г. Трушков, А.М.

- Холин, О.Р. Швабский // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 17-30.
101. Сухих, Г.Т. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян, О.С. Филиппов, О.Р. Баев, Н.И. Клименченко, Н.К. Тетруашвили, В.Л. Тютюнник, З.С. Ходжаева, А.М. Холин // *Проблемы репродукции*. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 56-79.
102. Торчинов, А.М. Этиологические факторы привычного невынашивания беременности // А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова, А.М. Бегизова, Е.В. Полухова, М.Е. Иолкина / *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 59-63.
103. Тришина, В.Л. Влияние приема препарата микронизированного прогестерона на концентрацию стероидных гормонов в крови при угрозе прерывания беременности в первой ее половине / В.Л. Тришина // *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты*. – 2014. – № 10. – С. 68-71.
104. Трухина, С.И. Отдаленные последствия пренатальной гипоксии у детей / С.И. Трухина, Е.Г. Шушканова, А.Н. Трухин // *Общество. Наука. Инновации (НПК-2018) : Сборник статей XVIII Всероссийской научно-практической конференции : в 3 т.* – Вятский государственный университет, 2018. – С. 196-203.
105. Уварова, Е.В. Гипогонадотропный гипогонадизм (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Е.В. Трифонова // *Педиатрическая фармакология*. – 2008. – № 5 (4). – С. 45-53.
106. Хворостухина, Н.Ф. Беременность и острые хирургические заболевания органов брюшной полости: диагностика, лечение, акушерская тактика : монография / Н.Ф. Хворостухина, И.А. Салов. – Саратов, 2018. – 304 с.
107. Хворостухина, Н.Ф. Влияние угрожающего аборта на функцию фетоплацентарного комплекса у беременных с 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.
108. Хворостухина, Н.Ф. Гормональные нарушения в патогенезе репродуктивных потерь / Н.Ф. Хворостухина, И.Е. Рогожина, У.В. Столярова, И.В. Нейфельд //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 12. – С. 118-120.
109. Хворостухина, Н.Ф. Особенности гормонального гомеостаза при невынашивании беременности и преждевременных родах / Н.Ф. Хворостухина, Н.Н. Степанова, Д.А. Новичков, Г.Э. Мамедова // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12-3. – С. 445-446.
110. Хворостухина, Н.Ф. Пролактин и стероидные гормоны в патогенезе невынашивания беременности / Н.Ф. Хворостухина, И.Е. Рогожина, У.В. Столярова // Медицина (Минск). – 2011. – № 2. – С. 53-56.
111. Хворостухина, Н.Ф. Профилактика плацентарной дисфункции у беременных с острым аппендицитом / Н.Ф. Хворостухина, И.А. Салов, Д.А. Новичков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 11-17.
112. Хворостухина, Н.Ф. Пути снижения перинатальных потерь у беременных с острым панкреатитом / Н.Ф. Хворостухина, И.А. Салов, Д.А. Новичков // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 50-57.
113. Хлопонина, А.В. Суточная периодичность родов в зависимости от пола плода / А.В. Хлопонина, Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов, К.Т. Бабаян // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2018. – № 3 (226). – С. 76-83.
114. Ходжаева, З.С. Нейробиологические эффекты прогестерона и его метаболитов в акушерской практике / З.С. Ходжаева, Н.Н. Стеняева, К.А.

- Силаев, К.Т. Муминова, Д.Ф. Хритинин // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 5. – С. 25-32.
115. Ходжаева, З.С. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента / З.С. Ходжаева, Г.Э. Гусейнова, К.А. Горина // *Медицинский оппонент*. – 2018. – № 2. – С. 70-76.
116. 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://science-education.ru/ru/article/view?id=28000> (дата обращения: 08.06.2019).
117. Шалина, Р.И. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, О.А. Латышкевич, Ю.В. Выхристюк, Ж.Ю. Кунях, А.И. Андреев // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 54-62.
118. Юрьев, С.Ю. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / С.Ю. Юрьев, И.С. Попова, Л.Р. Мустафина, И.А. Законова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 95.
119. Adamcová, K. Steroid hormone levels in the peripartum period - differences caused by fetal sex and delivery type / K. Adamcová, L. Kolátorová, T. Škodová [et al.] // *Physiol. Res.* – 2018. – Vol. 67(Supplementum 3). – P. S489-S497.
120. Adrianes Bachnas, M. The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection / M. Adrianes Bachnas, M. Ilham Aldika Akbar, E. Gumilar Dachlan, G. Dekker // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019 – Vol. 15. – P. 1-361. doi: 10.1080/14767058.2019.1619688.

121. Afrakhteh, M. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome / M. Afrakhteh, A. Moeini, M.S. Taheri [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 36(1). – P. 35-39. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032014000200008>
122. Alijotas-Reig, J. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2018– Vol. 151(6). – P. 215-222. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.017.
123. Anelli, G.M. Placental ESRRG-CYP19A1 Expressions and Circulating 17-Beta Estradiol in IUGR Pregnancies / G.M. Anelli, C. Mandò, T. Letizia [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 154. doi: 10.3389/fped.2019.00154.
124. Antovic, A. Obstetric antiphospholipid syndrome / A. Antovic, M. Sennström, K. Bremme, E. Svenungsson // *Lupus. Sci. Med.* – 2018. – Vol. 5(1). – P. e000197. doi: 10.1136/lupus-2016-000197.
125. Bandoli, G. Second trimester serum cortisol and preterm birth: an analysis by timing and subtype / G. Bandoli, L.L. Jelliffe-Pawlowski, S.K. Feuer [et al.] // *J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 38(8). – P. 973-981.
126. Bara, N. Mesoporous silica nanoparticle is comparatively safer than zinc oxide nanoparticle which can cause profound steroidogenic effects on pregnant mice and male offspring exposed in utero / N. Bara, M. Eshwarmoorthy, K. Subaharan, G. Kaul // *Toxicol. Ind. Health.* – 2018. – Vol. 34(8). – P. 507-524. doi: 10.1177/0748233718757641.
127. Bernardes, J. Sex differences in linear and complex fetal heart rate dynamics of normal and acidemic fetuses in the minutes preceding delivery / J. Bernardes, H. Gonçalves, D. Ayres-de-Campos, A.P. Rocha // *J. Perinat. Med.* – 2009. – Vol. 37(2). – P. 168-76.
128. Blanco, P. Conservation of PCDHX in mammals; expression of human X/Y genes predominantly in brain / P. Blanco, C.A. Sargent, C.A. Boucher [et al.] // *Mamm Genome.* 2000. – Vol. 11(10). – P. 906-14.

129. Boiko, V.I. The problem of miscarriage in multiple pregnancy / V.I. Boiko, I.M. Nikitina, T.V. Babar, A.V. Boiko // *Wiad. Lek.* – 2018. – Vol. 71(7). – P. 1195-1199.
130. Boza, A. Is progestogen supplementation necessary to prevent abortion? / A. Boza, M. Api, S. Kayatas [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 36(8). – P. 1076-1079.
131. Bublitz, M.H. Association of Lower Socioeconomic Position in Pregnancy with Lower Diurnal Cortisol Production and Lower Birthweight in Male Infants / M.H. Bublitz, C. Vergara-Lopez, M. O'Reilly Treter, L.R. Stroud // *Clin. Ther.* – 2016. – Vol. 38(2). – P. 265-74. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.12.007.
132. Carp, H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage / H. Carp // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28(12). – P. 983-90. doi: 10.3109/09513590.2012.702875.
133. Carp, HJA. Progestogens and pregnancy loss / HJA. Carp // *Climacteric.* – 2018. – Vol. 21(4). – P. 380-384. doi: 10.1080/13697137.2018.1436166.
134. Carter, J. Threatened preterm labour: Women's experiences of risk and care management: A qualitative study / J. Carter, R.M. Tribe, A.H. Shennan, J. Sandall // *Midwifery.* – 2018. – Vol. 64. – P. 85-92. doi: 10.1016/j.midw.2018.06.001.
135. Cherak, S.J. The effect of gestational period on the association between maternal prenatal salivary cortisol and birth weight: A systematic review and meta-analysis / S.J. Cherak, G.F. Giesbrecht, A. Metcalfe [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2018. – Vol. 94. – P. 49-62. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.023.
136. Chistyakova, G. Risk factors vary early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology / G. Chistyakova, I. Gazieva, I. Remizova [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32(sup2). – P. 56-61.

137. Cho, G.J. Women with threatened preterm labour followed by term delivery have an increased risk of spontaneous preterm birth in subsequent pregnancies: a population-based cohort study / G.J. Cho, S.J. Choi, K.M. Lee [et al.] // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126(7). – P. 901-905. doi: 10.1111/1471-0528.15653.
138. Chollat, C. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm / C. Chollat, L. Sentilhes, S. Marret // *Dev Med. Child. Neurol.* – 2019 – Vol. 61(1). – P. 25-30.
139. Christiansen, O.B. Epidemiology of recurrent pregnancy loss. In: Carp H.J.A., ed. *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment*. 2nd ed. – CRC Press, 2015. – P. 1-16.
140. Crump, C. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study / C. Crump, J. Sundquist, M.A. Winkleby, K. Sundquist // *BMJ*. – 2019. – Vol. 365. – P. 11346. doi: 10.1136/bmj.11346.
141. Dautt-Leyva, J.G. Maternal and perinatal complications in pregnant women with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* / J.G. Dautt-Leyva, A. Canizalez-Román, L.F. Acosta Alfaro [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44(8). – P. 1384-1390. doi: 10.1111/jog.13687.
142. Di Renzo, G.C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G.C. Di Renzo, A. Rosati, R.D. Sarti [et al.] // *Gend. Med.* – 2007. – Vol. 4(1). – P.19-30.
143. Di Renzo, G.C. The role of progesterone in maternal and fetal medicine / G.C. Di Renzo, I. Giardina, G. Clerici [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 925-932.
144. Dodd, J.M. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth / J.M. Dodd, L. Jones, V. Flenady [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 7: CD004947.
145. Faucett, A.M. Effect of obesity on neonatal outcomes in pregnancies with preterm premature rupture of membranes / A.M. Faucett, T.D. Metz, P.E.

- DeWitt, R.S. Gibbs // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214(2). – P. 287.e1-287.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.093.
146. Filipovich, Y. Maternal and fetal roles in bacterially induced preterm labor in the mouse / Y. Filipovich, J. Klein, Y. Zhou, E. Hirsch // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214(3). – P. 386.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.014.
147. Fitzpatrick, A. The Spectrum of Adverse Pregnancy Outcomes Based on Kidney Disease Diagnoses: A 20-Year Population Study / A. Fitzpatrick, K. Venugopal, W. Scheil [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 49(5). – P. 400-409. doi: 10.1159/000499965.
148. García-Blanco, A. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? / A. García-Blanco, V. Diago, V. Serrano De La Cruz [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 83. – P. 19-24.
149. Garcia, D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome / D. Garcia, D. Erkan // *N Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379(13). – P. 1290. doi: 10.1056/NEJMc1808253.
150. Garratt, D. Progesterone for preventing pregnancy termination after initiation of medical abortion with mifepristone / D. Garratt, J.V. Turner // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care.* – 2017. – Vol. 22(6). – P. 472-475. doi: 10.1080/13625187.2017.1412424.
151. Giannakopoulos, B. The Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, S.A. Krilis // *N Engl. J. Med. Overseas Ed.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1033–44.
152. Gomez-Lopez, N. Immune cells in term and preterm labor / N. Gomez-Lopez, D. StLouis, M.A. Lehr [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2014. – Vol. 11(6). – P. 571-81.
153. Greene, M.F. Progesterone for Threatened Abortion / M.F. Greene // *N Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380(19). – P. 1867-1868. doi: 10.1056/NEJMe1903069.

154. Greenough, A. Plasma catecholamine levels in preterm infants. Effect of birth asphyxia and Apgar score / A. Greenough, H. Lagercrantz, J. Pool, I. Dahlin // *Acta Paediatr. Scand.* – 1987. – Vol. 76. – P. 54-59.
155. Grujičić, D. Cytogenetic biomarkers in detection of genotoxic effects of gestagens in peripheral blood lymphocytes in vitro and in vivo / D. Grujičić, M. Radović, S. Arsenijević, O. Milošević-Djordjević // *Eur. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 59(12). – P. 624-633. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.10.009.
156. Gustafsson, J.T. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus / J.T. Gustafsson, I. Gunnarsson, H. Källberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1537–43. 10.1136/annrheumdis-2013-205159
157. Hübner, S. Protective Effects of Fetal Zone Steroids Are Comparable to Estradiol in Hyperoxia-Induced Cell Death of Immature Glia / S. Hübner, D.E. Sunny, C. Pöhlke [et al.] // *Endocrinology.* – 2017. – Vol. 158(5). – P. 1419-1435. doi: 10.1210/en.2016-1763.
158. Hendriks, E. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management / E. Hendriks, H. MacNaughton, M.C. MacKenzie // *Am. Fam. Physician.* – 2019. – Vol. 99(3). – P. 166-174.
159. Herbst, A. Risk factors for acidemia at birth / A. Herbst, P. Wolner-Hanssen, I. Ingemarsson // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 90(1). – P. 125-30.
160. Hill, J. Predictions of children's emotionality from evolutionary and epigenetic hypotheses / J. Hill, A. Pickles, N. Wright [et al.] // *Sci. Rep.* 2019. – Vol. 9(1). – P. 2519. doi: 10.1038/s41598-019-39513-7.
161. Hoffman, M.C. Cortisol during human fetal life: Characterization of a method for processing small quantities of newborn hair from 26 to 42 weeks gestation / M.C. Hoffman, K. D'Anna-Hernandez, P. Benitez [et al.] // *Dev Psychobiol.* – 2017. – Vol. 59(1). – P. 123-127. doi: 10.1002/dev.21433.
162. Inan, C. Effects of betamethasone on fetoplacental and maternal hemodynamics in preterm pregnancies / C. Inan, N.C. Sayin, Z.N. Dolgun [et

- al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 141(3). – P. 354-359. doi: 10.1002/ijgo.12478.
163. Jain, V.G. Anogenital distance is determined during early gestation in humans / V.G. Jain, V. Goyal, V. Chowdhary [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33(9). – P. 1619-1627. doi: 10.1093/humrep/dey265.
164. Joergensen, J.S. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology / J.S. Joergensen, L.K. Kjær Weile, R.F. Lamont // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15(15). – P. 2173-91.
165. Johns, J. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage / J. Johns, S. Muttukrishna, M. Lygnos [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2007. – Vol. 15(4). – P. 413-21.
166. Jones, N.A. Neurohormones and temperament interact during infant development / N.A. Jones, A. Sloan // *Philos. Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 373(1744). pii: 20170159. doi: 10.1098/rstb.2017.0159.
167. Kam, Y.W. Specific Biomarkers Associated With Neurological Complications and Congenital Central Nervous System Abnormalities From Zika Virus-Infected Patients in Brazil / Y.W. Kam, J.A. Leite, F.M. Lum [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2017 – Vol. 216(2). – P. 172-81. doi: 10.1093/infdis/jix261
168. Kanmaz, A.G. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes / A.G. Kanmaz, A.H. İnan, E. Beyan, A. Budak // *Ginekol. Pol.* – 2019. – Vol. 90(4). – P. 195-200. doi: 10.5603/GP.a2019.0035.
169. Kasap, B. The predictive role of sTWEAK levels in pregnant women with first-trimester vaginal bleeding / B. Kasap, Ü. Özel Türkçü, E. Akbaba [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31(13). – P. 1715-1719. doi: 10.1080/14767058.2017.1326097.
170. Kasdallah, N. Premature Birth, low Birth Weight and Birth Defects after assisted reproductive therapies. a 18-year comparative study / N. Kasdallah, H. Ben Salem, H. Kbaier [et al.] // *Tunis. Med.* – 2017. – Vol. 95(2). – P. 103-108.

171. Kent, A.L. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants / A.L. Kent, I.M. Wright, M.E. Abdel-Latif [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129(1). – P. 124-31. doi: 10.1542/peds.2011-1578.
172. Ku, C.W. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study / C.W. Ku, J.C. Jr. Allen, S.M. Lek [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 360. doi: 10.1186/s12884-018-2002-z.
173. Ku, C.W. Spontaneous miscarriage in first trimester pregnancy is associated with altered urinary metabolite profile / C.W. Ku, Z.W. Tan, M.K. Lim [et al.] // *BBA Clin*. – 2017. – Vol. 8. – P. 48-55. doi: 10.1016/j.bbacli.2017.07.003.
174. Laskarin, G. Assessing whether progesterone-matured dendritic cells are responsible for retention of fertilization products in missed abortion / G. Laskarin, T. Gulic, L. Glavan Gacanin [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2018. – Vol. 118. – P. 169-173. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.008.
175. Lee, H.J. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.J. Lee, T.C. Park, J.H. Kim [et al.] // *Biomed. Res. Int*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
176. Lee, K.S. Artificial Neural Network Analysis of Spontaneous Preterm Labor and Birth and Its Major Determinants / K.S. Lee, K.H. Ahn // *J. Korean. Med. Sci*. – 2019. – Vol. 34(16). – P. e128. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e128.
177. Lek, S.M. Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage / S.M. Lek, C.W. Ku, J.C. Jr. Allen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 78. doi: 10.1186/s12884-017-1261-4.
178. Li, P. Altered SLIT2/ROBO1 signalling is linked to impaired placentation of missed and threatened miscarriage in early pregnancy / P. Li, Y. Shi, H. Shuai

- [et al.] // *Histopathology*. – 2017. – Vol. 71(4). – P. 543-552. doi: 10.1111/his.13250.
179. Lim, R. Novel anti-inflammatory actions of TIPE2 in human primary amnion and myometrial cells / R. Lim, M. Lappas // *Reproduction*. – 2019. – Vol. Apr 1. pii: REP-19-0063.R1. doi: 10.1530/REP-19-0063.
180. Lin, Y.J. Maternal high-fat diet sex-specifically alters placental morphology and transcriptome in rats: Assessment by next-generation sequencing / Y.J. Lin, L.T. Huang, C.C. Tsai [et al.] // *Placenta*. – 2019. – Vol. 78. – P. 44-53. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.004.
181. Liu, L.P. LncRNA-TCL6 promotes early abortion and inhibits placenta implantation via the EGFR pathway / L.P. Liu, Y.B. Gong // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22(21). – P. 7105-7112. doi: 10.26355/eurrev_201811_16242.
182. Lundell, A.C. Umbilical cord blood androgen levels in girls and boys assessed by gas chromatography-tandem mass spectrometry / A.C. Lundell, H. Ryberg, L. Vandenput [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 171. – P. 195-200. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.022.
183. Lundström, E. HLA-DRB1*04/*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus / E. Lundström, J.T. Gustafsson, A. Jönsen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1018–25. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201760
184. Meakin, A.S. Review: Understanding the role of androgens and placental AR variants: Insight into steroid-dependent fetal-placental growth and development / A.S. Meakin, V.L. Clifton // *Placenta*. – 2019. – Vol. Mar 19. pii: S0143-4004(18)31172-X. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.006.
185. Melamed, N. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies / N. Melamed, Y. Yogeve, M. Glezerman // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114(5). – P. 1085-92.

186. Mitsui, T. Effects of prenatal sex hormones on behavioral sexual dimorphism / T. Mitsui, A. Araki, C. Miyashita [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2019. – Vol. 61(2). – P. 140-146. doi: 10.1111/ped.13756.
187. Nayeri, U.A. Components of the antepartum, intrapartum, and postpartum exposome impact on distinct short-term adverse neonatal outcomes of premature infants: A prospective cohort study / U.A. Nayeri, C.S. Buhimschi, G. Zhao [et al.] // *PLoS. One.* – 2018. – Vol. 13(12). e0207298. doi: 10.1371/journal.pone.0207298.
188. Nomura, R. M. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency / R.M. Nomura, C. Ortigosa, L.R. Fiorelli [et al.] // *Gend. Med.* – 2011. – Vol. 8(3). – P. 202-8.
189. Olgan, S. Contraction-based uterine artery Doppler velocimetry: novel approach for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor / S. Olgan, M. Celiloglu // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48(6). – P. 757-764.
190. Olmos-Ortiz, A. Evidence of sexual dimorphism in placental vitamin D metabolism: Testosterone inhibits calcitriol-dependent cathelicidin expression / A. Olmos-Ortiz, J. García-Quiroz, R. López-Marure [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 163. – P. 173-82. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.05.017.
191. Olmos-Ortiz, A. Negative correlation between testosterone and TNF- α in umbilical cord serum favors a weakened immune milieu in the human male fetoplacental unit / A. Olmos-Ortiz, J. García-Quiroz, A. Halhali [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 186. – P. 154-160. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.10.009.
192. Oloyede, O.A. Uterine artery Doppler study in second trimester of pregnancy / O.A. Oloyede, F. Iketubosin // *The Pan African Medical Journal.* – 2013. – Vol. 15. – P. 87. <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.15.87.2321>

193. Para, R. Human β -defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabor rupture of membranes / R. Para, R. Romero, D. Miller [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 18. – P. 1-16. doi: 10.1080/14767058.2019.1597047.
194. Park, C. Prevalence of abortion and adverse pregnancy outcomes among working women in Korea: A cross-sectional study / C. Park, M.Y. Kang, D. Kim [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(8). – P. e0182341. doi: 10.1371/journal.pone.0182341.
195. Patel, S.S. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor / S.S. Patel, J. Ludmir // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46(2). – P. 159-172. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.001.
196. Pillai, R.N. Prediction of miscarriage in women with viable intrauterine pregnancy-A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis / R.N. Pillai, J.C. Konje, M. Richardson [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 220. – P. 122-131. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.024.
197. Pillai, R.N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis / R.N. Pillai, J.C. Konje, D.G. Tincello, N. Potdar // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22(2). – P. 228-39.
198. Pontius, E. Complications in Early Pregnancy / E. Pontius, J.T. Vieth // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 37(2). – P. 219-237. doi: 10.1016/j.emc.2019.01.004.
199. Prizant, H. Androgen actions in the ovary: balance is key / H. Prizant, N. Gleicher, A. Sen // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 222(3). – P. R141-51.
200. Pustotina, O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix / O. Pustotina // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31(14). – P. 1830-1838. doi: 10.1080/14767058.2017.1330406.

201. Rebouças, K.F. Treatment of bacterial vaginosis before 28 weeks of pregnancy to reduce the incidence of preterm labor / K.F. Rebouças, J.E. Junior, R.C. Peixoto [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. Apr. 25. doi: 10.1002/ijgo.12829.
202. Romero, R. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix / R. Romero, L. Yeo, J. Miranda [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2013 – Vol. 41(1). – P. 27-44.
203. Romero, R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – P. 124.e1-19
204. Rosa, M.J. Sex-specific associations between prenatal negative life events and birth outcomes / M.J. Rosa, F. Nentin, M. Bosquet Enlow [et al.] // *Stress.* – 2019. – Vol. 6. – P. 1-7. doi: 10.1080/10253890.2019.1608944.
205. Rottenstreich, A. Outcomes of threatened abortions after anticoagulation treatment to prevent recurrent pregnancy loss / A. Rottenstreich, H. Amsalem, G. Kleinstern, Y. Calash // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 35(4). – P. 461-467. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.018.
206. Rzaguliyeva, L. To the state of the fetoplacental complex in women with the threat of abortion / L. Rzaguliyeva, Z. Osmanli, S. Akperbekova, N. Meybalizade // *Georgian. Med. News.* – 2017. – Vol. 268-269. – P. 47-53.
207. Štimac, T. Effect of gender on growth-restricted fetuses born preterm / T. Štimac, A.M. Šopić-Rahelić, J. Ivandić [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019. – May 15. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2019-0074/jpm-2019-0074.xml. doi: 10.1515/jpm-2019-0074.
208. Saif, Z. Expression of eight glucocorticoid receptor isoforms in the human preterm placenta vary with fetal sex and birthweight / Z. Saif, N.A. Hodyl, M.J.

- Stark [et al.] // *Placenta*. – 2015. – Vol. 36(7). – P. 723-30. doi: 10.1016/j.placenta.2015.05.001.
209. Saleh, H.S. Does Uterine Fibroid Adversely Affect Obstetric Outcome of Pregnancy? / H.S. Saleh, H.E. Mowafy, A.A.A.E. Hameid [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 26. – P. 2018:8367068. doi: 10.1155/2018/8367068.
210. Sangkomkamhang, U. Mode of delivery and outcomes in preterm births / U. Sangkomkamhang, P. Pattanittum, M. Laopaiboon, P. Lumbiganon // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2011. – Vol. 94(4). – P. 415-20.
211. Schreiber, K. Pregnancy and antiphospholipid syndrome / K. Schreiber, B.J. Hunt // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2016. – Vol. 42. – P. 780-8. doi: 10.1055/s-0036-1592336
212. Seferovic, M.D. Visualization of Microbes by 16S in situ Hybridization in Term and Preterm Placentae without Intraamniotic Infection / M.D. Seferovic, R.M. Pace, M. Carroll [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. May 2. pii: S0002-9378(19)30622-2. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.036.
213. Shabaan, O.M. Vaginal progesterone for prevention of preterm delivery in women with twin pregnancy: a randomized controlled trial / O.M. Shabaan, I.M. Hassanin, A.M. Makhlof [et al.] // *Facts. Views. Vis. Obgyn.* – 2018. – Vol. 10(2). – P. 93-98.
214. Shehata, NAA. Doppler and biochemical assessment for the prediction of early pregnancy outcome in patients experiencing threatened spontaneous abortion / NAA. Shehata, HAA. Ali, AEGMA. Hassan [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018 – Vol. 143(2). – P. 150-155. doi: 10.1002/ijgo.12631.
215. Sheiner, E. Gender does matter in perinatal medicine / E. Sheiner, A. Levy, M. Katz [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2004. – Vol. 19(4). – P. 366-369.
216. Shibata, M. Effect of prolonged hospitalization on fetal growth in threatened preterm labor / M. Shibata, T. Kaji, N. Yonetani [et al.] // *J. Med. Invest.* – 2019. – Vol. 66(1.2). – P. 153-156. doi: 10.2152/jmi.66.153.

217. Shim, Y.J. Inflammatory and Immune Proteins in Umbilical Cord Blood: Association with Hearing Screening Test Failure in Preterm Neonates / Y.J. Shim, B.Y. Choi, K.H. Park [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 4209359. doi: 10.1155/2018/4209359.
218. Siew, JY.S. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage / JY.S. Siew, J.C. Allen, CY.Y. Hui [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 228. – P. 319-324. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.028.
219. Slager, J. Treatment Options and Recommendations to Reduce Preterm Births in Women With Short Cervix / J. Slager, S. Lynne // *J. Midwifery & Women's Health.* – 2012. – Vol. 57. – P. 12–8.
220. Stephenson, M.D. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss / M.D. Stephenson, D. McQueen, M. Winter, H.J. Kliman // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 107(3). – P. 684-690.
221. Stockley, E.L. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses / E.L. Stockley, J.Y. Ting, J.C. Kingdom [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219(6). – P. 606.e1-606.e8.
222. Stojanovska, V. A double-hit pre-eclampsia model results in sex-specific growth restriction patterns / V. Stojanovska, D.J. Dijkstra, R. Vogtmann [et al.] // *Dis Model Mech.* – 2019. – Vol. 12(2). pii: dmm035980. doi: 10.1242/dmm.035980.
223. Stryuk, R.I. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy - an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ / R.I. Stryuk, C.A. Burns, M.P. Filippov [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2018. – Vol. 90(1). – P. 9-16. doi: 10.26442/terarkh20189019-16.

224. Sung, J.H. Should the diagnostic criteria for suspected clinical chorioamnionitis be changed? / J.H. Sung, S.J. Choi, S.Y. Oh, C.R. Roh // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1-361. doi: 10.1080/14767058.2019.1618822.
225. Teoh, P.J. Gender and preterm birth: Is male fetal gender a clinically important risk factor for preterm birth in high-risk women? / P.J. Teoh, A. Ridout, P. Seed [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 225. – P. 155-159. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.025.
226. Trabert, B. Placental characteristics as a proxy measure of serum hormone and protein levels during pregnancy with a male fetus / B. Trabert, M.P. Longnecker, B.I. Graubard [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2011. – Vol. 22(5). – P. 689-95.
227. Tremblay, Y. Major enzymes controlling the androgenic pressure in the developing lung / Y. Tremblay, P.R. Provost // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 137. – P. 93-98.
228. Wahabi, H.A. Progestogen for treating threatened miscarriage / H.A. Wahabi, A.A. Fayed, S.A. Esmail, K.H. Bahkali // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 8: CD005943. doi: 10.1002/14651858.CD005943.pub5.
229. Wang, H. PFOS, PFOA, estrogen homeostasis, and birth size in Chinese infants / H. Wang, H. Du, J. Yang [et al.] // *Chemosphere.* – 2019. – Vol. 221. – P. 349-355. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.01.061.
230. Wang, S. Dydrogesterone has no effect on uterine fibroids when used to prevent miscarriage in pregnant women with uterine fibroids / S. Wang, X.T. Wang, R.H. Liu [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2017. – Vol. 88(12). – P. 679-685. doi: 10.5603/GP.a2017.0121.
231. Wang, X.X. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types / X.X. Wang, Q. Luo, W.P. Bai // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45(4). – P. 794-802. doi: 10.1111/jog.13909.

232. Wang, Z. Serum levels of human epididymis protein 4 are more stable than cancer antigen 125 in early and mid-term pregnancy / Z. Wang, F. Zhou, X. Xiao, C. Ying // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44(11). – P. 2053-2058. doi: 10.1111/jog.13764.
233. Whittaker, P.G. Gestational hormone trajectories and early pregnancy failure: a reassessment / P.G. Whittaker, C.A. Schreiber, M.D. Sammel // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16(1). – P. 95. doi: 10.1186/s12958-018-0415-1.
234. Xu, Q. Sex Hormone Metabolism and Threatened Abortion / Q. Xu, J. Chen, Z. Wei [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 5041-5048.
235. Yael Hoffman, S. Fetal adrenal gland volume and preterm birth: a prospective thirdtrimester screening evaluation / S. Yael Hoffman, L. Lee, A.M. Thomas [et al.] // *The journal of maternalfetal and neonatal medicine.* 2016. – Vol. 10. – P. 1552-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1059811.
236. Zeitlin, J. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study / J. Zeitlin, P.Y. Ancel, B. Larroque, M. Kaminski // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190(5). – P. 1322-5.
237. Zeitlin, J. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? / J. Zeitlin, M.J. Saurel-Cubizolles, J. De Mouzon [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17(10). – P. 2762-8.
238. Zhu, C.S. Threatened miscarriage and depressive and anxiety symptoms among women and partners in early pregnancy / C.S. Zhu, T.C. Tan, H.Y. Chen [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2018. – Vol. 237. – P. 1-9. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.012.
239. Ziganshina, M.M. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage / M.M. Ziganshina, L.V. Krechetova, L.V. Vanko [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 154(3). – P. 385-387.