

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛАЗАРЕВА АННА ЮРЬЕВНА

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ И РАЗРАБОТКА МЕТОДА
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО
РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Фаткуллина Ирина Борисовна

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Физиология плацтации	12
1.2 Определение, эпидемиологические данные и критерии классификации преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	16
1.3 Предикторы преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	20
1.4 Современные представления об этиопатогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Ишемическая болезнь плаценты.....	32
1.5 Значение инсулинорезистентности в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	36
1.6 Особенности клинической картины и современные методы диагностики преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Материалы исследования	43
2.2 Методы исследования.....	45
2.2.1 Клинические методы исследования	46
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	47
2.2.3 Инструментальные методы исследования	48
2.2.4 Методы математической и статистической обработки данных.....	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Характеристика клинических групп, участвующих в исследовании	52
3.2 Течение гестационного процесса	61
3.3 Результаты сравнения групп по клинико–инструментальным параметрам ..	67
3.4 Перинатальные исходы	79
3.5 Исследование показателей инсулинорезистентности	88
3.6 Корреляционные взаимосвязи	89
ГЛАВА 4 ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ	94
4.1 Прогностическая шкала риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	94

4.2 Компьютерная программа для прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	102
4.3 Оценка эффективности способа прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	104
ГЛАВА 5 АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Актуальная проблема современного акушерства – это недопустимо высокий уровень материнской смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году ежедневно от предотвратимых причин, связанных с беременностью и родами, погибло почти 800 женщин. Частота акушерских кровотечений варьирует от 2,7 до 8 % по отношению к общему числу родов. В Российской Федерации (РФ) кровотечения во время беременности, родов и послеродового периода занимают лидирующие позиции в структуре причин материнской смертности (около 17%).

В общей структуре акушерских кровотечений преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) составляет 20-45,1% случаев. Среди причин материнской смертности от кровотечений в родах ПОНРП занимает второе место после гипотонических и атонических кровотечений, на ее долю приходится 32,5 - 42% (Кращенко А.А., Коростелева Е.С., 2017). Часто последствия ПОНРП являются причинами акушерских случаев, едва не завершившихся летальным исходом («near-miss») (Пырегов А.В. и др., 2020).

ПОНРП – несвоевременное (до рождения плода) отделение плаценты от стенки матки во время беременности, а также в первом и во втором периодах родов (Takeda S. et al., 2017). Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в мире составляет 0,3 - 0,4%, в последнее время имеет тенденцию к росту. В РФ значимых изменений частоты ПОНРП не наблюдается, в 2005 году – 9,2 на 1000 родов, в 2019 году – 9,3 на 1000 родов (Say L. et al., 2014). Важно отметить, что ПОНРП имеет крайне неблагоприятный исход, как для матери, так и для плода. Тотальная ПОНРП может служить причиной смертности и материнской, и перинатальной. Материнская смертность при ПОНРП ассоциирована с кровотечением и геморрагическим шоком, а перинатальная смертность при ПОНРП обусловлена острым дистрессом плода. В некоторых случаях ПОНРП может привести к инвалидизации как матери, так и

ребенка, ввиду чего данная проблема перестает быть исключительно медицинской и переходит в ранг социальных. К тому же в 3,5 % случаев ПОНРП осложняется маточно-плацентарной апоплексией, что ведет к необходимости выполнения органосохраняющих операций у женщин репродуктивного периода, значительно влияя на демографию в целом.

ПОНРП имеет и отдаленные последствия, в литературе имеются данные о том, что женщины, перенесшие отслойку плаценты, больше подвержены развитию заболеваний сердечно – сосудистой системы в будущем (Macheku G.S. et al., 2015; Ananth C.V. et al., 2021).

В основе этиопатогенеза ПОНРП лежит ишемическая болезнь плаценты, которая представляет собой состояние маточно-плацентарной ишемии ввиду неадекватной перестройки спиральных артерий матки в период инвазии синцитиотрофобласта и недостаточной перфузии плаценты в будущем. На сегодняшний день доказано, что данный механизм лежит в основе больших акушерских синдромов, в том числе отслойка плаценты, преэклампсия (ПЭ), в частности ранняя форма с дебютом до 34 недель гестации, замедление темпов роста плода (ЗРП) (Kosińska-Kaczyńska K., 2022).

Основной принцип акушерства на сегодняшний день – это рискоориентированный подход к ведению беременности и предупреждению репродуктивных потерь. ВОЗ, Организация объединённых наций (ООН) и Министерство здравоохранения РФ обращают особое внимание на ликвидацию предотвратимой материнской смертности. Целью реализации Глобальной стратегии охраны здоровья женщин ВОЗ к 2030 году является ликвидация предотвратимых случаев материнской смертности, 52% которых вызваны тремя предотвратимыми причинами - кровотечением, сепсисом и гипертензией.

Отслойка плаценты — это всегда внезапная и трудноуправляемая ситуация, поэтому важно изучение предикторов данной патологии для ее прогнозирования и предупреждения.

Традиционно факторами риска развития ПОНРП являются гипертензивные расстройства во время беременности, особенно специфическое для гестации

состояние – ПЭ (Барановская Е.И. и др., 2018; Сизова О.В. и др. 2018; Сюдюкова Е.Г. и др., 2018; Ходжаева З.С. и др., 2018; Капительный В.А. и др., 2020; Григорьева К.Н., Макацария Н.А., 2022; Рудакова И.С. и др., 2023; Ambia A.M. et al., 2017, 2018; Burton G.J. et al., 2019), нарушения в системе гемостаза в виде врожденных и приобретенных тромбофилий (Макацария А.Д. и др., 2015; Пасман Н.М. и др., 2019), преждевременный разрыв плодных оболочек и инфекционные осложнения (Болотских В.М. и др., 2015; Tikkanen M., 2011), ожирение и метаболический синдром (Рудакова И.С. и др., 2023).

Сегодня в мировом научном сообществе все чаще говорят о роли инсулинорезистентности в развитии акушерских осложнений. Инсулинорезистентность находится в прямой связи с повышением уровня катехоламинов и играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии за счет симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек. Она способствует развитию артериальной гипертензии преимущественно через активацию симпатoadреналовой системы, а увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек приводит к усилению обратного всасывания глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона. Это приводит к гиперволемии и увеличению содержания натрия и кальция в стенках сосудов, вызывая спазм последних и повышение общего периферического сосудистого сопротивления, таким образом, формируется, так называемый, метаболический синдром. Инсулинорезистентность и, как следствие, метаболический синдром являются значимыми предикторами ПОНРП, поскольку приводят к нарушениям процессов плацентации и гестационной перестройки спиральных артерий матки, эндотелиальной дисфункции и гиперкогуляции, что является морфологическим субстратом патогенеза преждевременной отслойки плаценты (Папышева О.В. и др., 2018; Башмакова Н.В. и др., 2019; Кастуева Н.Д. и др., 2019; Радзинский В.Е., Фукс А.М., 2021; Капустин Р.В. и др., 2024).

Для адекватного прогнозирования ПОНРП необходимо принимать во внимание предикторы данного состояния, поскольку они лежат в основе этиопатогенеза. Учитывая молниеносность течения ПОНРП чрезвычайно важно

прогнозирование, управление рисками и маршрутизация беременных высокого риска по данной патологии в стационары третьего уровня для оказания быстрой и качественной медицинской помощи, ведь экстренное родоразрешение и доступность реанимационной помощи, как для матери, так и для новорожденного – это залог успеха и резерв для снижения материнской и перинатальной смертности и заболеваемости.

Учитывая вышеизложенное, были сформулированы цели и задачи исследования.

Цель исследования: разработка способа прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты на основании выявленных предикторов для профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Провести анализ анамнестических и клинических данных течения гестационного процесса у беременных, перенесших преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты.
2. Определить взаимосвязь между метаболическим синдромом и повышением риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.
3. Разработать прогностическую шкалу риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с использованием выявленных предикторов.
4. Изучить эффективность оригинального способа прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Научная новизна исследования. Научная новизна работы заключается в том, что впервые представлена комплексная оценка особенностей течения гестационного процесса у беременных с ПОНРП. В группе беременных с ПОНРП

изучены данные анамнеза, клинико-лабораторные показатели, в том числе показатели углеводного обмена, а также данные инструментальных исследований, что расширило представления о предикторах формирования ПОНРП. Установлено прогностически значимое повышение уровня гликированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR у беременных, перенесших ПОНРП.

Впервые разработан оригинальный способ прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (Патент на изобретение RU 2825067 C1, 19.08.2024), а также компьютерная программа (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025616838, 19.03.2025.) на его основе, которая позволяет прогнозировать риск развития ПОНРП с 95% вероятностью.

Научно-практическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в том, что впервые доказана связь между патологической инсулинорезистентностью и реализацией преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, позволившая научно обосновать целесообразность дифференциального высокоинформативного предиктивного подхода к ведению беременных высокого риска.

Практическое значение работы состоит в обосновании значимости персонифицированного подхода к прогнозированию, что позволяет оптимизировать оказание медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным. Разработанный способ прогнозирования ПОНРП объективизируют стратификацию беременных по группам риска и обосновывают показания к своевременной маршрутизации в стационары третьего уровня для оказания качественной и своевременной медицинской помощи. Предложенная компьютерная программа проста в использовании, не требует затрат времени и доступна для врачей медицинских организаций первого уровня, поскольку расчет проводится с помощью смартфона.

Основные результаты исследования внедрены в работу Перинатального центра ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, ГБУЗ Республиканского клинического перинатального центра.

Основные положения работы используются в лекционных курсах для обучения врачей акушеров-гинекологов, включены в учебный процесс по программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре, ординатуре кафедры акушерства и гинекологии №1 и кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности подтверждается современными методами исследования, достаточным количеством исследуемых групп (87 пациенток). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ на проведение данного исследования (протокол № 8 от 23.10.2024).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 – в журналах, индексируемых Scopus, 6 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 компьютерная программа, 1 патент на изобретение.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на медицинском форуме – выставке «Охрана здоровья матери и ребенка» (04-06 апреля 2022 года, г. Уфа), 44 Межрегиональной научно – практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (23 июня 2023 года, г. Уфа), III Медицинском форуме – выставке «Здоровье матери и ребенка» (4-6 апреля 2023 года, г. Уфа), Всероссийской научно-практической конференции Молодых ученых с международным участием (16 апреля 2024 года, Москва), XVIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и XV Общероссийской конференции «FLORES VITAE.

Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (06-09 сентября 2024 года, г. Сочи), VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (23-25 ноября 2023 года, г. Екатеринбург). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании проблемной комиссии «Научные основы охраны здоровья женщины, матери, плода и новорожденного» и заседания кафедры акушерства и гинекологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (выписка из протокола № 8 от 26.12.2024).

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение беременности у женщин, перенесших преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, характеризуется высокой частотой развития гестационного сахарного диабета, гипертензивных расстройств, замедления темпов роста плода с тяжёлыми плацентарными нарушениями, ретрохориальной гематомы, что указывает на общность звеньев патогенеза данных осложнений.
2. Метаболический синдром является фактором риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.
3. Разработан оригинальный способ прогнозирования риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты на основании клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных, включая показатели углеводного обмена.

Личное участие автора в получении результатов. Автор лично участвовал в отборе пациенток для исследования, в ведении беременных, проведении родоразрешения, динамическом наблюдении за пациентками в послеоперационном периоде. Планирование диссертационного исследования, изучение отечественной и зарубежной литературы, анализ и статистическая

обработка материалов, а также написание статей, диссертационного исследования и автореферата выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах печатного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 16 рисунками. Структура исследования состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, оригинальный способ прогнозирования риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, алгоритм профилактики преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 119 источников (отечественных – 37, иностранных - 82), приложения.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Физиология плацентации

Согласно В.Е. Радзинскому, «беременность – это долгий путь к новой жизни, который начинается от момента оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом и завершается родами». Первые представления о внутриутробном развитии были изложены еще в Древнем мире в «Гиппократовом сборнике» и других сочинениях философов и врачей того времени [18,26].

Плацентация представляет собой исключительно сложный процесс, она требует значительной адаптации организма матери, что способствует поддержанию и развитию беременности. Этот процесс включает модификации в системе кровообращения матери, а также в дыхательной, секреторной и иммунной системах. Эти взаимосвязанные и сложные механизмы необходимы для формирования плаценты и ее успешного функционирования [78]. Имплантация начинается, когда бластоциста покидает zona pellucida. Zona pellucida или блестящая оболочка представляет собой внешний белковый слой яйцеклетки, который образуется во время созревания ооцита в фолликуле, играет важную роль в связывании сперматозоидов и блокирует их проникновение внутрь яйцеклетки, тем самым препятствует полиспермии. Этот защитный слой обеспечивает безопасность и поддержку эмбриональным клеткам до момента их имплантации [57]. Поскольку эмбрион до имплантации может развиваться без активного участия матери, именно имплантация ознаменует первый этап взаимодействия между клетками материнского организма и бластоцистой. Клетки трофобласта прикрепляются к восприимчивому эндометрию матки, что способствует прикреплению бластоцисты к децидуальной оболочке. После этого вся структура эмбриона погружается в децидуальную ткань. Клетки цитотрофобласта начинают объединяться, образуя многоядерный синцитиотрофобласт, который первоначально формируется на стороне

прикрепления бластоцисты, но затем полностью окружает ее. Синцитиотрофобласт вырабатывает особые ферменты и факторы, ключевые для процесса имплантации. Он проникает в децидуальную стромальную ткань и железы, разрушая децидуальную оболочку и окружающие материнские сосуды. На начальном этапе в синцитиотрофобласте формируются лакуны, которые увеличиваются и соединяются, позволяя материнской крови поступать в систему лакун. В дальнейшем синцитиотрофобласт образует первичные ворсинки, которые, вытягиваясь в лакуны, наполняются материнской кровью и происходит взаимодействие с материнскими спиральными артериями [77]. Плодовая мезодерма перемещается в ворсинки, вызывая образование вторичных ворсинок, которые в свою очередь увеличиваются и развиваются. Эти структуры проникают в слой синцитиотрофобласта, где формируется сложная система сливающихся лакун. В то же время, вневорсинчатый трофобласт проникает вглубь децидуальной оболочки и миометрия, пока скопления цитотрофобластных клеток не объединяются, формируя многоядерные гигантские клетки. Он углубляется в спиральные артерии, достигая внутренней зоны миометрия, при этом происходит ремоделирование спиральных артерий матки [94]. Интерстициально и эндоваскулярно инвазивный трофобласт проникает глубоко в миометральные участки спиральных артерий матки, лизирует клетки эндотелия и гладкомышечные клетки артерий, таким образом, трофобластные клетки замещают эндотелиальные. Ремоделирование проходит через множество сложных механизмов, включая дифференциацию сосудистых клеток, их миграцию, изменения в адгезии клеток и их реакций на стимулы вазопрессорных агентов. В окончательном результате спиральные артерии трансформируются из сосудов, обеспечивающих низкий поток и высокое сопротивление, в сосуды с высоким потоком и низким сопротивлением. Они становятся широкими и мягкими из-за разрушения мышечного слоя, что препятствует их констрикции. Таким образом, кровоток в этих артериях становится стабильным, позволяя материнской крови адекватно омывать ворсинки [103]. Тем не менее, замещение эндотелиальных клеток мезодермальным трофобластом является временной мерой. Процесс

реэндоотелизации с участием эндотелиальных клеток матери, вероятно, происходит на более поздних стадиях гестационного процесса [38]. По мере прорастания ветвей сосудов в мезодермальные ворсинки, ворсинки хориона начинают получать кровоснабжение и классифицируются как третичные ворсинки. Они покрыты слоем клеток трофобласта, а над ними располагается синцитиотрофобласт. Поверхность синцитиотрофобласта устлана микроворсинками (более 1 миллиарда на квадратный сантиметр), что способствует увеличению площади поверхности плаценты. Ворсинки находятся в материнской крови, которая заполняет пространство между ворсинками, которое снабжается спиральными артериями. Это пространство формируется в результате слияния всех лакун синцитиотрофобласта. Из-за того, что ворсинки находятся в прямом контакте с материнской кровью, плацента человека называется гемохориальной [80].

Корректная адаптация иммунной системы матери играет ключевую роль в успешном протекании беременности. Поскольку эмбрион содержит антигены, как от матери, так и от отца, важно, чтобы материнская иммунологическая толерантность была обеспечена для поддержания надлежащей функции плаценты. Децидуальные Т-клетки регуляторного типа (Treg) матери способствуют формированию иммунной толерантности и выполняют противовоспалительные функции. Цитокины и хемокины, содержащиеся в семенной жидкости, стимулируют взаимодействие Tregs с отцовскими антигенами и способствуют образованию памяти Tregs. Если такая память образуется успешно, Tregs обеспечивают иммунную толерантность матери в процессе имплантации, что позволяет бластоцисте остаться в матке, несмотря на наличие отцовских антигенов [47].

Материнская иммунная система играет основополагающую роль в ремоделировании спиральных артерий матки. Естественные клетки-киллеры матки (uNK) участвуют в имплантации и преобразовании артерий. Эти клетки являются основным типом иммунных клеток в децидуальной ткани, составляя почти 70 % всех мононуклеарных клеток и проникают в спиральные артерии и

эндометриальные железы. Уникально, что во время беременности uNK-клетки теряют свои киллерные функции, что позволяет выдвинуть гипотезу о их способности регулировать сосудистую функцию децидуальной ткани через выработку ангиогенных факторов. Эти клетки продуцируют VEGF и PlGF, которые играют важную роль в ангиогенезе и васкулогенезе [49,85]. VEGF поддерживает эндovasкулярные процессы и отвечает за нецитотоксическую активность uNK-клеток. Синцитиотрофобласт является основным источником PlGF. PlGF является членом семейства VEGF. Он необходим для роста и дифференцировки трофобласта, а также васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте. Он также секретируется в материнский кровоток, где он увеличивает пролиферацию эндотелиальных клеток. Связывание PlGF и VEGF с эндотелиальными рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2 способствует вазодилатации и поддержанию материнского эндотелия [42,116]. Он играет ключевую роль в адаптации материнской кровеносной системы к беременности.

Имплантация эмбриона, развитие плаценты и материнская адаптация являются сложными процессами, в которых взаимодействуют клетки плода и матери. Синцитиотрофобласт, трофобласт, клетки uNK и Tregs вмешиваются и взаимодействуют во всех вышеупомянутых процессах. Механизмы взаимодействия между клетками uNK и трофобластом, имеют ключевое значение для успешной имплантации и ремоделирования артерий матки, что является залогом успеха нормального течения гестационного процесса. Сбой на каком-либо этапе плацентации – патофизиологическая основа ишемической болезни плаценты, что приводит к возникновению больших акушерских синдромов [59,112,113].

1.2 Определение, эпидемиологические данные и критерии классификации преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

ПОНРП – несвоевременное (до рождения плода) отделение плаценты от стенки матки во время беременности, а также в первом и во втором периодах родов [24]. Отслойка плаценты является одной из основных причин вагинальных кровотечений во второй половине беременности.

Впервые в 1775 году E. Rigby упоминает о кровотечениях, связанные с аномалиями плаценты, в своем эссе о «маточных кровотечениях, которые предшествуют появлению взрослого плода». Он подразделяет кровотечения на: неизбежные и случайные. К неизбежным кровотечениям приводит предлежание плаценты (*placenta praevia*), когда плацента занимает позицию внизу матки, перед предлежащей частью плода. К случайным кровотечениям относят все случаи отслойки нормально расположенной плаценты. Из-за неадекватного понимания этиопатогенеза и клинической симптоматики ПОНРП, данный диагноз был проигнорирован в последующие годы. В 1861 году Nicks продемонстрировал в своем труде 23 случая ПОНРП, а в 1892 году J. De Lee описал отслойку плаценты, как разрыв сосудистых элементов с неконтролируемым маточным кровотечением, которое сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), называемым «временной гемофилией».

Французский ученый Alexandre Couvelaire изучал анатомию матки при кровотечениях. В 1912 году он опубликовал статью о ПОНРП, в которой описывалась матка с имбибицией крови в ткань миометрия и под висцеральную брюшину матки. В современном акушерстве имеет место термин, описывающий маточно - плацентарную апоплексию, «матка Кювелера» [53,54].

Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в мире составляет 0,3 - 0,4%, в последнее время имеет тенденцию к росту. В РФ значимых изменений частоты ПОНРП не наблюдается, в 2005 году – 9,2 на 1000 родов, в 2019 году – 9,3 на 1000 родов [4,104]. Важно отметить, что в ряде

субъектов РФ уровень ПОНРП в разы превышает средние показатели по России, а других, наоборот, значительно ниже, 23,8 и 3,4 на 1000 родов за отчетный период, соответственно. Это объяснимо особенностями оказания медицинской помощи в тех или иных регионах РФ.

Так, по данным А.И. Щеголева и соавт. (2016), чаще всего при мертворождении в 2014 г. ПОНРП звучала в Уральском (в 15,8% наблюдений) и Сибирском (в 15,6%) федеральных округах. Реже всего (в 6% случаев) она фигурировала в Северо-Кавказском федеральном округе [36].

Около 80% всех случаев отслойки плаценты происходят антенатально и только 20% приходится на интранатальный период [7,18]. В условиях стационара происходит 70% ПОНРП, на амбулаторном этапе – 30%. ПОНРП – это внезапное и труднопрогнозируемое событие, с неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. При этом уровень материнской летальности составляет 1,6–15,6%, как правило, обусловлена массивным акушерским кровотечением с развитием геморрагического шока и ДВС – синдрома. Перинатальная смертность составляет 200 – 350‰, обусловлена дистрессом плода и «незрелостью» плода [1]. Перинатальные исходы во многом зависят от степени тяжести отслойки плаценты от стенки матки. По мере увеличения площади отслойки, возрастает размер гематомы, величина кровопотери, что влечет за собой нарушения в системе гемостаза. Так при легкой степени перинатальная смертность – 100 – 150‰, средней степени – достигает 800‰, при отслойке 50% плаценты и более – достигает 90-100‰. Частота развития маточно – плацентарной апоплексии (матки «Кювелера») составляет 3,5% от всех случаев отслойки плаценты. Данное состояние влечет за собой необходимость выполнения органоуносящих операций у женщин репродуктивного периода [1,2,7,18,24,72,92].

K.L. Downes и соавт. (2017) провели масштабное исследование, которое включало 123 случая в период с 2005 по 2016 года. По данным авторов, материнские исходы включали гистерэктомию, ДВС – синдром, септические осложнения, эмболию околоплодными водами; перинатальные исходы включали дистресс плода, тяжелую патологию респираторной системы, энцефалопатию с

развитием эпилепсии в последующем, острое повреждение почек, некротизирующий энтероколит и младенческую смертность [58].

По данным М. Tikkanen и соавт. (2013) частота отслойки плаценты в экономически развитых странах снижается, однако уровень перинатальной смертности, по-прежнему, остается высокий, 119 случаев на 1000 новорожденных. К тому же автором прослежена закономерность – уровень перинатальной смертности выше при многоплодной беременности, чем при монофетальной [55].

Многоцентровое ретроспективное исследование С.V. Ananth и соавт. (2015), которое включало такие страны как Соединённые штаты Америки (США), Канада, Швеция, Дания, Норвегия, Финляндия и Испания, показывает уровень отслойки плаценты от 9,6 на 1000 родов за период с 2006 по 2012 годы (число исследуемых исходов родов - 27796465), при этом треть случаев классифицирована как тяжелая – 6,5 на 1000 родов [40,41]. Под отслойкой плаценты тяжелой степени тяжести была определена ПОНРП, которая сопровождалась органоуносящими операциями, геморрагическим шоком, ДВС-синдромом, необходимостью плазмодетоксификации, острым почечным повреждением с применением заместительных технологий, материнской смертностью, а также дистрессом плода, неонатальной и антенатальной гибелью плода и рождением детей с критически малой массой тела. По данным исследования, самый высокий уровень ПОНРП определяется в США (в 1980 году 7,4, в 2007 году 11,9 на 1000 родов) и самый низкий в Финляндии США (в 1980 году 4,8, в 2007 году 3,3 на 1000 родов). Это обусловлено тем, что население стран Северной Европы более однородно по национальному и расовому признаку, по сравнению с населением США. Гипертензивные расстройства, никотиновая, алкогольная и наркотическая зависимости более распространены среди беременных негроидной расы. К тому же, важную роль играет доступность и качество медицинской помощи [51].

В Северной Танзании частота ПОНРП составляет 3 случае на 1000 родов в период с 2000 по 2010 года, материнская смертность при этом 1%, а

перинатальная 4% [62]. В странах Востока уровень ПОНРП колеблется от 0,7 до 1%, в Иране 1% [46,97].

Единой классификации ПОНРП на сегодняшний день не существует. В российских клинических рекомендациях отслойка плаценты, в зависимости от площади поражения, подразделяется на полную и частичную. Частичная, в свою очередь, может быть прогрессирующей и не прогрессирующей. При частичной ПОНРП отслаивается только часть плаценты, она может быть краевой или центральной. При полной же – тотальная отслойка всей плаценты [51]. В зависимости от клинической картины, отслойка плаценты может подразделяться на ПОНРП с видимым (наружным) кровотечением из половых путей, ПОНРП со скрытым (внутренним) кровотечением с имбибицией стенки матки и, наконец, ПОНРП с комбинированным кровотечением [58].

В зарубежной литературе встречается еще два вида классификаций отслойки плаценты. По L. Sexton, в зависимости от пораженной поверхности плаценты:

Степень 0. Ретроспективное обнаружение отслойки плаценты. Протекает бессимптомно, исход, как для матери, так и для плода благоприятный.

Степень 1. Легкая форма отслойки плаценты, затрагивает менее $\frac{1}{3}$ поверхности плаценты.

Степень 2. Умеренная форма отслойки плаценты, затрагивает $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ поверхности плаценты.

Степень 3. Тяжелая форма отслойки плаценты, поражает более $\frac{1}{2}$ поверхности плаценты.

Другая классификация, согласно G. Sher, предусматривает три степени тяжести ПОНРП, в зависимости от объема ретроплацентарной гематомы:

1. Ретроплацентарная гематома, объемом от 150 до 500 мл. Может быть обнаружена ретроспективно после рождения плода. Протекает в большинстве случаев бессимптомно, исходы как для матери, так и для плода благоприятные.

2. Ретроплацентарная гематома, объемом более 500 мл. Очевидная клиническая симптоматика: болевой синдром, геморрагический шок у матери. Плод, как правило, жив, однако с признаками выраженного дистресса.

3. Ретроплацентарная гематома со значительным объёмом крови и имбибицией стенки матки, иногда с пропотеванием крови в брюшную полость. Клинически проявляется тяжелым геморрагическим шоком у матери и антенатальной гибелью плода. В рамках данного типа выделяют два подтипа: с присоединением ДВС – синдромом и без ДВС – синдрома [52].

1.3 Предикторы преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Акушерство сегодня – это рискоориентированный подход к ведению беременности и родовспоможению. Прогнозирование и управление рисками важные составляющие качественного оказания медицинской помощи. Преждевременная отслойка плаценты, как правило, всегда внезапная и жизнеугрожающая ситуация, поэтому в настоящее время в литературе все больше и больше данных о предикторах отслойки нормально расположенной плаценты. Среди них можно отметить, беременность и роды у женщин старшего репродуктивного периода (по некоторым данным, старше 35 лет), преждевременные роды, наличие васкулопатий, аномалий пуповины, а также инсулинорезистентность и сахарный диабет [15,19,65,76,95]. Кроме того, важную роль в генезе ПОНРП играет травма живота во время беременности (бытового, криминального характера, дорожно-транспортное происшествие), никотиновая и наркотическая (особенно кокаиновая) зависимости, наличие ретрохориальных гематом на ранних сроках беременности в анамнезе [5,19,116]. Ряд авторов рассматривает, как фактор риска отслойки плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, привычное невынашивание беременности, многоплодную беременность, гестацию на фоне резус-конфликта, аутоиммунные патологии, хронический метроэндометрит и аденомиоз матки, в частности,

плацентарного ложа. Конечно же, важный предиктор отслойки плаценты – гипертензивные расстройства и особое состояние гестации – ПЭ, поскольку в основе патогенеза, которой лежит нарушение процесса плацентации и эндотелиальная дисфункция [9,11,29,35,110].

И.С. Рудакова и соавт. (2023) провели метаанализ 17 исследований. Выполненный метаанализ показал, что гестационные гипертензивные нарушения при беременности повышают риск преждевременной отслойки плаценты почти в 3 раза (ОШ=2,79; 95% ДИ 2,37-3,27). При наличии только хронической артериальной гипертензии вероятность преждевременной отслойки плаценты увеличивается примерно в 2 раза (ОШ=2,22; 95% ДИ 1,67-2,96) [5,23].

Согласно работам профессоров А.Д. Макария и В.Е. Радзинского (2015), 70-77% акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты, замедление темпов роста плода, привычное невынашивание беременности, обусловлены врожденной или приобретенной тромбофилией. Врожденная тромбофилия ассоциирована с генетическими мутациями в системе гемостаза, а приобретенная – с антифосфолипидным синдромом (АФС) [1,18]. В зарубежной литературе имеются исследования «случай-контроль», когортные и поперечные исследования, которые показывают, что наследственная тромбофилия более распространена в когортах женщин с невынашиванием беременности, ПЭ с ранним началом, отслойкой плаценты и замедлением темпов роста плода [97].

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) при доношенной беременности составляет около 20%, при преждевременных родах - 30- 35 %, зачастую в основе этиологии ПРПО лежит внутриутробное инфицирование, поэтому ПРПО часто сопровождается хориоамнионитом, особенно при недоношенной беременности и длительном безводном промежутке. К тому же, ПРПО и длительный безводный промежуток сопряжен с риском восходящей инфекции [66].

Если говорить о доношенной беременности, ПРПО может приводить к ПОНРП ввиду быстрой декомпрессии матки, особенно при многоводии, многоплодии, макросомии и у женщин с высоким паритетом [84]. Около 10%

беременностей с излитием околоплодных вод до 37 недель осложняются преждевременной отслойкой плаценты, что связано с развитием хориоамнионита. Бактериальное обсеменение децедуальной оболочки приводит к ее альтерации и воспалению, которое сопровождается нейтрофильной инфильтрацией тканей. Нейтрофилы, как известно, содержат протеолитические ферменты, протеазы, которые разрушают внеклеточный матрикс децедуальной оболочки, что может спровоцировать ПОНРП. Кроме того, провоспалительные цитокины обладают повреждающим действием на эндотелий сосудов, повышается проницаемость сосудистой стенки, что приводит к внутрисосудистому тромбозу, который является одной из патогенетических основ ПОНРП [66,84].

Урбанизация, рост уровня образования и некая феминизация общества порой отдвигает реализацию репродуктивных планов женщин на более поздний репродуктивный период. У женщин старшей возрастной группы к моменту вступления в гестационный процесс зачастую отягощён акушерский и соматический анамнез. Низменные биологические процессы организма и уменьшение сердечно-сосудистого резерва ведут к низкой перфузии плаценты и ее ишемизации, формируя, так называемую, ишемическую болезнь плаценты – основное звено этиопатогенеза ПОНРП. Парадоксально в зоне риска находятся и слишком юные беременные, зачастую это связано с социально-экономическими факторами, такими как неудовлетворительное питание и условия жизни, а также зависимостями [17].

S. Sugai и соавт. (2023) провели ретроспективное исследование перинатальных исходов у женщин старшей возрастной группы, а именно старше 45 лет. У беременных в возрасте старше 45 лет частота кесарева сечения была значительно выше (отношение шансов 2,87; 95% доверительный интервал 2,50-3,30; $I_2 = 97\%$), чем у женщин в возрасте менее 45 лет. Однако частота экстренного кесарева сечения была ниже у беременных старшего возраста (отношение шансов 0,61; 95% доверительный интервал 0,47–0,79; $I_2 = 79\%$). Беременность у зрелых женщин была связана с более низкой частотой вспомогательных родов, чем беременность у более молодых (отношение шансов

0,85; 95% доверительный интервал 0,75-0,97; $I^2 = 48\%$). ПЭ, гестационный сахарный диабет, предлежание плаценты, отслойка плаценты, послеродовое кровотечение и преждевременные роды чаще встречались у беременных в возрасте выше 45 лет, чем у женщин в возрасте менее 45 лет [88].

По данным литературы, женщины, имеющие в анамнезе эпизод отслойки плаценты, в большей степени подвержены отслойке плаценты в последующие беременности. При наличии в анамнезе двух эпизодов отслойки плаценты, риск возникновения третьей составляет 20-25%. Рецидив отслойки плаценты у беременных с одной ПОНРП в анамнезе – 5-15%, в сравнение в общей популяции риск отслойки 0,4-1,3% [81].

Результаты исследования H.S. Ghaneh и соавт. (2013) демонстрируют, что наличие родоразрешения путем операции кесарево сечение в анамнезе увеличивает риск развития ПОНРП в 2-5 раз [97]. И, напротив, в статье M. Metgud и соавт. (2010) говорится о том, что рубец на матке увеличивает риск предлежания плаценты, но не ее отслойки [44].

Согласно исследованию I.H. Veerbeek и соавт. (2013), у женщин с ПОНРП в анамнезе чаще регистрируется повышенный индекс массы тела, уровень глюкозы и холестерина в крови, а также величина систолического артериального давления. Авторы прогнозируют, что в будущем это может привести к рецидивам ПОНРП и развитию сердечно - сосудистых заболеваний [78].

ПОНРП является угрозой для жизни не только во время родов и родоразрешения, но и позднее. Доказано, что смертность женщин с отслойкой плаценты в анамнезе выше, чем в общей популяции. В структуре причин смертности в группе женщин с отслойкой плаценты, лидировала смертность от злокачественных новообразований дыхательный путей, от причин, связанных с алкоголем и внешних причин, особенно суицид. Авторы пришли к выводу, что женщины с ПОНРП в анамнезе склонны к смертности в более раннем возрасте, чем исследуемые в общем популяции.

В других исследованиях G. Pariente и соавт. (2014) и C.V. Ananth и соавт. (2017, 2021) в причинах ранней смертности женщин, перенесших ПОНРП,

отмечают преобладание сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность). У женщин с отслойкой плаценты в анамнезе в три раза увеличивается риск преждевременной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [48,61,77,87].

М.М. Dutsch-Wicherek и соавт. (2020) описывают не столь отдаленные последствия отслойки плаценты. Авторы заявляют, что осложнения во время беременности, такие как удлинение срока созревания шейки матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды и ПЭ, повышают риск послеродовых психических расстройств. У женщин могут наблюдаться депрессия и послеродовой психоз [91].

Т. Becker и соавт. (2007) опубликовали данные исследования в котором впервые было доказано, что женщины, страдающие инсулинорезистентностью имеют более неблагоприятные исходы беременностей, в том числе развитие ПЭ, ЗРП и отслойку плаценты, чем женщины в общей популяции [44]. По сей день этот вопрос активно изучается, поскольку удельный вес женщин с гестационным сахарным диабетом, сахарным диабетом I и II типов, а также с метаболическим синдромом растет. Увеличение риска отслойки плаценты зарегистрировано у женщин с бронхиальной астмой [45].

Ф. Breathnach и соавт. (2013) исследовали связь между патологией щитовидной железы и ПОНРП. Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты была выше в группе пациенток с наличием антител к тиреопероксидазе и гипотиреозом по сравнению с контрольной группой женщин с эутиреозом [106]. За последние несколько десятилетий было показано, что гестационный гипотиреоз связан с многочисленными неблагоприятными исходами для матери и плода, такими как выкидыш, ПЭ, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, преждевременные роды [72]. Применение с заместительной целью левотироксина натрия при субклиническом течении гипотиреоза улучшает перинатальные исходы. Х. Geng и соавт. (2022) опубликовали данные о том, что частота преждевременных родов,

преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, самопроизвольных выкидышей, послеродовых кровотечений и рождения детей с низкой массой тела при рождении у беременных женщин, получавших левотироксин натрия, была ниже, чем в контрольной группе (отношение шансов (ОШ) = 0,42, 0,34, 0,40 и 0,08 соответственно; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,30–0,58, 0,23–0,52, 0,22–0,74 и 0,01–0,51 соответственно; $Z=5,23$, $5,08$, $2,97$ и $2,70$ соответственно; $P<0,00001$, $<0,00001$, $=0,003$ и $=0,007$ соответственно) [107].

S. Räisänen и соавт. (2023), отмечают что, ПОНРП чаще регистрируется при многоплодных беременностях, число которых значительно выросло за последнее десятилетия ввиду бурного развития вспомогательных репродуктивных технологий. К тому же, авторы пришли к выводу, что частота ПОНРП выше у повторнородящих женщин, чем у первородящих [104].

В современной литературе на сегодняшний день имеется ряд исследований, посвященных изучению роли синтетических аналогов простагландинов E_1 и E_2 ($ПГЕ_1$ и $ПГЕ_2$) в развитии отслойки плаценты. $ПГЕ_1$ и $ПГЕ_2$ применяются для преиндукции и индукции родов. Литературные данные относительно вышеуказанных препаратов весьма противоречивы. Так, G. Mamoir и соавт. (2015) опубликовали данные исследования, в нем участвовали 1136 женщин, у которых проводилась преиндукция и индукция родов препаратами синтетических аналогов простагландинов. Авторы пришли к выводу, что применение интравагинальной формы простагландинов у женщин с ПЭ увеличивало частоту отслойки плаценты до 1,5%, а также отмечались более низкие баллы по Апгар на 5 минуте жизни новорожденного, к тому же увеличивался уровень интранатальной и неонатальной смертности [98]. Важно отметить, что по данным кокрейновского исследования применение вагинальных простагландинов, в частности динопростона, в сравнении с плацебо повышает возможность родоразрешения в течение 24 часов, однако его применение сопровождается высокой частотой гиперстимуляции матки с развитием тахисистолии и, как следствие, изменением сердечной деятельности плода по данным кардиотокографии (КТГ), при этом частота абдоминального родоразрешения не

снижается [118]. С другой стороны, В.М. Tejada и соавт. (2010) демонстрируют, что опасения относительно применения некоторых синтетических простагландинов у женщин с ПЭ не оправданы. В исследовании приняли участие 403 респондентки, получавших для стимуляции родовой деятельности мизопростол или динопростон ($N = 168$) в двух клиниках Швейцарии. Общая частота отслойки плаценты составила 1,5% (шесть случаев); 1,3% (3) в группе мизопростала по сравнению с 1,8% (3) в группе динопростона; $p = 0,69$). При использовании апостериорного определения заболеваемости была выше во второй группе (1,3 против 5,4%; $p = 0,03$). В многофакторном анализе риск отслойки плаценты был связан с применением динопростона. Авторы пришли к выводу, что использование мизопростала у женщин с ПЭ представляется безопасным и не связано с более высоким риском отслойки плаценты по сравнению с другими простагландинами [111].

S. Mukherjee и соавт. (2014) изучали влияние дефицита микроэлементов на течение гестационного процесса. Было обнаружено, что уровень цинка и витаминов А, Е в периферической венозной крови был ниже у пациентов с ПОНРП по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности [96].

C. Ananth и соавт. (2015), исследовали связь между ПОНРП, здоровьем отца и длительностью интергенетического промежутка между родами, однако значимой корреляционной связи выявлено не было [40].

Представляет интерес исследование I. Neri и соавт. (2021), результаты которого показывают, что риск отслойки плаценты увеличивается у женщин, страдающих мигренью до или во время беременности. Наличие мигрени в течение жизни было связано с увеличением вероятности отслойки плаценты в 2,14 раза. Вероятность отслойки плаценты в 2,11 раза выше при мигрени без ауры; и в 1,59 раз для мигреней с аурой. При отслойке плаценты также увеличивалось количество случаев головной боли напряжения в анамнезе. Это исследование добавляет отслойку плаценты к растущему списку осложнений беременности, связанных с головной болью/мигренью у матери [83].

Некоторые авторы ассоциируют никотиновую зависимость, как предиктор отслойки плаценты, причем риск ПОНРП коррелирует с количеством выкуренных сигарет в день. 10 сигарет в день увеличивает относительный риск развития данной патологии в два раза. Важно отметить, что пассивное курение в равной степени с активным повышает риск отслойки плаценты [73]. М. Tikkanen (2011) предложила несколько потенциальных механизмов влияния табакокурения на развитие отслойки плаценты. Так, никотин вызывает констрикцию артерий матки и пуповины, к тому же при курении образуется карбоксигемоглобин, вкуче эти два события приводят к недостаточной оксигенации с формированием микроинфарктов плаценты, и, как следствие, ее отслойке [115]. Другие исследования демонстрируют, что курение приводит не только к спазму сосудов, но и изменению структурных свойств сосудистой стенки, она становится более жёсткой, это влечет за собой ишемизацию децидуального слоя стенки матки с возникновением некрозов и кровоизлияний [96]. Никотиновая зависимость обуславливает хроническую гипоксию и снижение перфузии матки, что запускает каскад нарушений в синтезе вазоактивных веществ, таких как простаглицлин и оксид азота, повреждая эндотелий сосудов, провоцируя преждевременную отслойку плаценты [73]. Табакокурение отягощает течение гипертензивных расстройств во время беременности. Так, сочетание тяжелой ПЭ и никотиновой зависимости повышает риск развития ПОНРП в 5,9 раз, а курение на фоне хронической артериальной гипертензии во время беременности – в 7,8 раз [45]. Еще одно исследование, которое демонстрирует связь курения и отслойки плаценты было проведено И.С. Рудаковой и соавт. (2022), статистический анализ обнаружил ряд факторов, способствующих развитию ПОНРП. В частности, отсутствие высшего образования у пациентки ОШ 0,51 (95% ДИ 0,28-0,90). Курение имеет ОШ 3,41 (95% ДИ 1,29-8,97), а наличие хронических заболеваний печени связано с ОШ 7,29 (95% ДИ 1,60-33,06). Дополнительно, аномалии развития матки имеют ОШ 8,57 (95% ДИ 1,05-69,79), в то время как воспалительные заболевания органов малого таза демонстрируют ОШ 6,12 (95% ДИ 2,56-14,62). Таким образом, у женщин, курящих и не имеющих высшего

образования, с хроническими болезнями печени, аномалиями матки и воспалительными процессами в органах малого таза, наблюдается повышенный риск развития ПОНРП [27].

S. Steane и соавт. (2021) демонстрируют, что пренатальное употребление алкоголя повышает вероятность отслойки плаценты. Мета-анализ показал, что пренатальное воздействие алкоголя увеличивает вероятность отслойки плаценты (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,37-1,60), это связано с уменьшением веса плаценты, изменением сосудистой сети плаценты [89].

A. Mban и соавт. (2012) в своей работе показали, что наркотическая зависимость (в частности, злоупотребление кокаина) влечет за собой плацентарно-ассоциированные осложнения беременности, в том числе преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, ПЭ и гестационную артериальную гипертензию. Исследование проводилось во Флориде с 1998 по 2007 год, в нем приняли участие 5026 женщин с кокаиновой зависимостью, сформирована контрольная группа (N=5026) женщин без зависимостей. Исследование показало, что женщины, злоупотреблявшие кокаином, имели на 58% больше шансов иметь плацентарно-ассоциированные осложнения беременности по сравнению с женщинами, которые не злоупотребляли кокаином. Женщины, злоупотреблявшие кокаином, имели высокий риск отслойки плаценты, инфаркта плаценты и ПЭ. Доказано, что при употреблении кокаина, возникают эпизоды острой гипертензии, что приводит к острой отслойке плаценты. Механизм действия кокаина заключается в блокировании пресинаптического обратного захвата нейромедиаторов – норадреналина и дофамина. Следовательно, избыток нейромедиаторов активирует симпатическую нервную систему, развивается тахикардия, резкое повышение артериального давления ввиду системной вазоконстрикции. Вазоконстрикция и снижение перфузии в системе мать-плацента-плод неизбежно приводит к ПОНРП [43].

Следующий важный предиктор отслойки плаценты – это механическая травма матки в результате несчастного случая или физического насилия

криминогенной природы. Матка состоит из эластичной ткани, соответственно, она может изменять свою форму в той или иной степени, реагируя на внешнее воздействие. Однако плацента не содержит эластичной ткани, поэтому не имеет свойств сжиматься, расширяться. При травме живота, образуется разница давлений, которая может привести к отслойке плаценты от стенки матки. ПОНРП осложняет 1-5% травм легкой степени тяжести и 40-50% тяжелых, угрожающих жизни матери, травм. Важно отметить, что развитие отслойки плаценты не должно быть предположено только на основании тяжести основной травмы, поскольку легкая травма может привести к субтотальной отслойке плаценты, которая будет прогрессировать в тотальную в течение 24 часов. Следовательно, все беременные женщины, перенесшие травму живота, должны быть обследованы мультидисциплинарной бригадой, в состав которой обязательно должен входить акушер-гинеколог, кроме того необходимо осуществлять непрерывный мониторинг на предмет ПОНРП не менее 24 часов, по некоторым данным до 5 дней после травмы, поскольку в литературе описаны случаи отсроченной отслойки плаценты через 5 дней после травмы.

К отслойке плаценты могут привести и аномалии развития матки. Считается что пороки развития матки приводят к несовершенной децидуализации и плацентрации, что увеличивает риск отслойки плаценты. Некоторые пороки могут деформировать матку, что влияет на ее сократимость и может расцениваться как фактор риска отслойки плаценты. Короткая пуповина (<20 см) плода также может способствовать ПОНРП во время родов [115].

S. Liu и соавт. (2023) описали казуистический случай перекрута матки на 180 градусов, который привел к тяжелой отслойке плаценты с неблагоприятным перинатальным исходом в виде ранней неонатальной смерти новорожденного. Разрез на матке при операции кесарево сечение был проведен по задней стенке матки [117].

В качестве предиктора отслойки нормально расположенной плаценты может выступать и гинекологическая патология, в частности, эндометриоз. Так, D. Warzecha и соавт. (2020) провели одноцентровое когортное исследование, в

которое вошли 64 женщины с подтвержденным эндометриозом и 296 здоровых лиц. Оценены данные о лечении бесплодия, связанного с эндометриозом, течении беременности и перинатальных исходах. В ходе исследования было выяснено, что пациентки с эндометриозом были старше контрольной группы ($33,6 \pm 4,2$ года против $31,8 \pm 4,6$, $p=0,01$) и чаще рожали впервые (87,5% против 43,9%, $p=0,001$). Возраст на момент первых родов был значительно выше в основной группе ($33,1$ лет $\pm 4,1$ против $29,9 \pm 4,6$, $p < 0,001$). В ходе исследования у 81,2% пациенток с эндометриозом был установлен диагноз бесплодие. Пациентки, страдающие эндометриозом, были более склонны к спонтанной отслойке плаценты во время беременности и родов (4,7 против 0,3%, ОШ 14,5) [102].

S. Aghaаmoo и соавт. (2021) изучали влияние новой коронавирусной инфекции на гестационный процесс и перинатальные исходы. SARS-CoV-2, основная причина пандемии COVID-19, был впервые обнаружен в Ухане, в самом густонаселенном городе Китая. В исследовании описаны потенциальные нежелательные материнские и фето-неонатальные последствия COVID-19, а также были рассмотрены связанные с ними патофизиологические изменения у матери, новорожденного и особенно в плаценте, как жизненно важном органе. Также оценивалась возможность вертикальной передачи вируса от матери к плоду. Беременные женщины были уязвимой группой населения для COVID-19, и после заражения SARS-CoV-2 было зарегистрировано не мало акушерских осложнений. Отмечался высокий риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных родов, материнской смертности, замедление темпов роста плода и его антенатальной гибели и рождения новорожденных с дистрессом плода. Несмотря на подтверждение экспрессии ангиотензинпревращающий фермента 2 (ACE2) в клетках плаценты, единого мнения о вертикальной передаче этого вируса от матери к ребенку нет. Следовательно, фето-неонатальные последствия могут быть связаны с поражением плаценты. Плацентарные поражения характеризуются фето-материнской сосудистой мальперфузией [39]. Д.А. Никитин и соавт. (2021), провели ретроспективный анализ родов у 298 пациенток с подтвержденной

коронавирусной инфекцией, было выявлено, что на фоне инфекционного процесса происходит увеличение частоты преждевременных родов, родоразрешений путем операции кесарево сечение, а также ПОНРП [28]. Аналогичные результаты по данной теме и в обзоре Л.В. Щеголихиной (2023) [37].

В литературе встречаются данные, которые свидетельствуют о связи между венозной недостаточностью и варикозной болезни с отслойкой плаценты. Гестационный процесс обуславливает возникновение венозной недостаточности или усугубляет ранее возникшую варикозную болезнь посредством ряда факторов. Конечно же, при беременности отмечаются выраженные гормональные изменения, так с момента зачатия в организме повышается уровень прогестерона, что влияет на стенку вены, вызывая снижение тонуса гладкомышечных волокон и деградацию коллагена и эластина, что приводит к варикозному расширению подкожных вен нижних конечностей. Формирование третьего круга кровообращения, маточно – плацентарного, ассоциировано с увеличением объема циркулирующей крови и ростом внутрибрюшного давления. Гестационная гиперкоагуляция, как естественная реакция на потенциальную кровопотерю в предстоящих родах также вносит свою лепту. Частичная окклюзия нижней полой вены увеличивает венозный застой в нижней части тела. Это состояние наблюдается у 70% беременных женщин из-за увеличения размера матки и повышения внутрибрюшного давления, часто начиная с 27 недель беременности, проявляясь слабостью, головокружением, нехваткой воздуха, резким падением систолического давления, шумом в ушах и тошнотой. В редких случаях может произойти преждевременная отслойка плаценты при сильном сжатии нижней полой вены. Специфика оттока из левой яичниковой вены, которая впадает в почечную вену, может способствовать развитию варикозного расширения вен области промежности и половых органов [80].

Предиктором больших акушерских синдромов, в том числе, и отслойки плаценты может выступать и местность, в условиях которой проживает беременная женщина. Так, согласно данным К.Ш. Машалаевой (2023), у женщин,

проживающих в горных районах, беременность чаще сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями, почечной патологией и анемией. Это, в частности, негативно сказывается на ходе беременности и предрасполагает к ПОНРП [16].

1.4 Современные представления об этиопатогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Ишемическая болезнь плаценты

Вопросы этиопатогенеза отслойки плаценты на сегодняшний день остаются открытыми, поскольку первопричина данного осложнения беременности до сих пор не ясна. ПОНРП носит мультифакторный характер, то есть к отслойке плаценты приводит роковое сочетание предрасполагающих факторов, которые описаны выше.

Сегодня в современной научной литературе часто встречается термин «ишемическая болезнь плаценты», который описывает состояние маточно – плацентарной ишемии вследствие неадекватной перестройки спиральных артерий матки в период инвазии синцитиотрофобласта и недостаточной перфузии плаценты в будущем. Ишемическая болезнь плаценты лежит в основе крупных акушерских синдромов: ПОНРП, ПЭ, ЗРП [105]. В большинстве случаев отслойка плаценты связана с нарушениями сосудистой и иммунной систем. Нарушения приводят к некрозу, воспалению, эндотелиальной дисфункции и, в конечном итоге, к отслойке плаценты [92,105].

Плацентация человека – уникальный и сложный процесс, который связан с интенсивной адаптацией материнского организма, что позволяет беременности сохраняться и развиваться. Данная адаптация включает изменения в сердечно – сосудистой, респираторной, иммунной и гормональной системах матери. Эти сложные механизмы, зависящие друг от друга, необходимы для создания плаценты и ее функционирования. ПЭ была первым осложнением беременности, этиопатогенез которого был связан с аномальной плацентацией. В настоящее время ПЭ подразделяется на раннюю и позднюю: ранняя связана с нарушениями

плацентации и характеризуется более тяжелым течением, поздняя же, в свою очередь, возникает в результате системного воспаления сосудов матери и имеет более благоприятное течение. Факторы, индуцирующие материнскую эндотелиальную дисфункцию, являются связующим звеном между этими двумя стадиями. Эти факторы обладали ангиогенной функцией и включали фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PIGF) — оба с проангиогенными функциями — а также растворимый рецептор-ловушку для VEGF и PIGF (называемый растворимой *fms*-подобной тирозинкиназой-1 или sFlt) и растворимый эндоглин (sEng) — с антиангиогенными функциями [74]. Сегодня мы знаем, что нарушение плацентации и нарушение материнской адаптации могут привести к ряду осложнений беременности. В 2019 году в статье А.С. Staff они были названы плацентарными синдромами, поскольку все они возникают в результате нарушения инвазии трофобласта и ишемии плаценты [105].

В норме спиральные артерии инвазируются вневорсинчатым трофобластом интерстициальным и эндоваскулярным путем. Трофобласт проникает глубоко в миометриальные сегменты артерий. После первоначального закупоривания и последующей реваскуляризации инвазивный трофобласт удаляет эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов, клетки трофобласта заменяют эндотелий. В процессе ремоделирования участвуют различные сложные механизмы, включающие дифференцировку сосудистых клеток, миграцию, изменения клеточной адгезии и чувствительности к стимулам, вызывающим вазоконстрикцию. По завершении процесса спиральные артерии имеют низкую сопротивляемость и высокую скорость потока крови. Они становятся широкими и дряблыми, так как их мышечный слой разрушается, поэтому они не могут сужаться. Таким образом, кровоток в артериях постоянный при низком давлении, что позволяет материнской крови мягко омыwać ворсинки [72].

Правильное ремоделирование спиральных артерий имеет важное значение для развития и функционирования плаценты. Если инвазия трофобласта недостаточно глубока, процесс носит дисфункциональный характер. Если какой-

либо из этапов ремоделирования оказывается недостаточным, артерии не превращаются в сосуды с высоким потоком и низким сопротивлением, а остаются сосудами с низким потоком и высоким сопротивлением. Они поддерживают функционирование гладкомышечного слоя и реагируют на вазопрессорные агенты. Следовательно, материнская кровь, текущая по этим сосудам в межворсинчатое пространство с большой скоростью и высоким давлением, вероятно, повреждает ворсинки хориона как гидродинамически, так и биохимически. Синцитиотрофобласт и трофобласт подвергаются гипоксии во время вазоконстрикции и окислительному стрессу после реперфузии. Пульсирующий поток с более высоким давлением вызывает ишемически-реперфузионное повреждение и плацентарный стресс [105]. Плацентарная мальперфузия приводит к стрессу плацентарного эндоплазматического ретикулума и ишемии. Синцитиотрофобласт высвобождает меньшее количество PIGF, что также нарушает плацентарный ангиогенез и васкулогенез. Плацента не может нормально развиваться и становится неполноценной. Децидуальное воспаление может привести к децидуальному острому атерозу. Поражения артериальных пенистых клеток напоминают ранние стадии атеросклероза. Обструкция спиральных артерий атеросклеротическими бляшками и тромбоз приводит к нарушению перфузии плаценты [72,105].

Синцитиотрофобласт, подвергнутый стрессу, продуцирует меньшее количество PIGF и большее количество sFlt-1. Экспрессия Flt-1 в основном локализована в аномальных кластерах дегенеративного синцитиотрофобласта, известных как синцитиальные узлы [92]. sFlt-1 представляет собой растворимый рецептор для VEGF и PIGF [116]. Синцитиотрофобласт является доминирующим источником sFlt-1. VEGF связывается с sFlt-1 и становится неактивным. У женщин с плацентарной дисфункцией наблюдаются низкие концентрации PIGF в сыворотке крови и/или высокие концентрации sFlt-1 [95]. Высокий уровень sFlt-1 в крови способствует развитию эндотелиальной дисфункции у матери [92]. Это приводит к системной воспалительной реакции, которая включает активацию лейкоцитов и комплемента, резистентность к инсулину и гиперлипидемию [116].

sFlt-1 попадает строго в материнскую кровь и попадает в материнский кровоток через маточные вены. Если остатки плаценты вызывают повреждение эндотелия малого круга кровообращения, может развиваться отек легких или респираторный дистресс-синдром взрослых. Со стороны центральной нервной системы могут возникнуть нарушения зрения, головная боль, эклампсия, внутричерепное кровоизлияние или инфаркт мозга. Может наблюдаться нечеткость зрения или отслойка сетчатки. Дисфункция почек, протеинурия или дисфункция печени, гематома печени и разрыв печени возникают в результате эндотелиальной дисфункции органов. Нарушение функции системы кроветворения может вызвать гемолиз, лейкоцитоз и тромбоцитопению. Со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться кардиомегалия, расслоение аорты или спазм коронарных артерий. Менее распространенные симптомы повреждения эндотелия включают панкреатит, ишемию или некроз кишечника и разрыв селезенки. Общее воспаление эндотелия вызывает гипертонию и внутрисосудистый тромбоз [72].

ПОНРП обусловлена разрывом материнских сосудов в децидуальной оболочке и кровоизлиянием на границе децидуально-плацентарной оболочки [111]. Вазоконстрикция и тромбоз децидуальных сосудов с сопутствующим децидуальным некрозом и венозным кровотечением могут быть триггерными факторами разрыва сосуда. Внезапное повышение артериального давления может вызвать разрыв сосуда. Таким образом, нарушение плацентации и маточно-плацентарная недостаточность считаются ключевыми механизмами, вызывающими отслойку плаценты.

Ангиогенные факторы изучались при беременности, осложненной отслойкой плода. Однако из-за непредсказуемости возникновения отслойки такое исследование провести затруднительно. Поэтому имеющиеся данные скудны. Было выявлено, что уровни PlGF в сыворотке были снижены, а соотношение sFlt-1/PlGF увеличено у нерожавших женщин до отслойки, но только у тех, у кого также развилась преэклампсия [92]. С. Villalain и соавт. (2020) изучали чрезвычайно высокие значения соотношения sFlt-1/PlGF. В общей сложности у 11,4% женщин с соотношением выше 655 произошла отслойка плаценты на более

поздних сроках беременности [76]. Другими возможными биомаркерами отслойки являются ассоциированный с беременностью белок А плазмы, альфа-фетопротеин сыворотки матери и ингибин А [61]. Хотя данные ограничены, можно предположить, что отслойка плаценты является одним из плацентарных синдромов, вызванных нарушением плацентации [72].

При гистологическом исследовании материала при отслойке плаценты отмечаются патологические изменения. Уже на сроках 22-28 недель отмечены глубокие модификации как в ворсинчатом дереве, так и в сосудистой системе. В это время в плаценте наблюдается аномальная незрелость терминальных ворсин на фоне снижения числа капилляров, а также образование синцитиальных почек, что указывает на усугубление гипоксических состояний. В конце третьего триместра отмечается снижение плотности и дифференциации децидуальных клеток, неполная замена эндотелия спиральных артерий и уменьшение числа зрелых терминальных ворсин. Выявлено формирование деструкции архитектуры клеток, фибриноида Лангханса, выраженные изменения ядер клеток, формирующие острую плацентарную недостаточность. Кроме того, фиксируется преобладание деформированных ворсин, что свидетельствует о нарушениях формирования нормальных структурно-функциональных отношений в системе мать-плацента-плод. Все эти факторы в конечном итоге способствуют развитию отслойки плаценты [59,112,116].

1.5 Значение инсулинорезистентности в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Для современного общества характерна тенденция реализации репродуктивных планов в более позднем возрасте, что объясняется урбанизацией, ростом уровня образования среди женщин и некой феминизацией общества. Рост среднего возраста первородящих женщин приводит к тому, что растет удельный вес беременных, имеющих экстрагенитальную патологию, в частности нарушения углеводного обмена. Важно отметить, что сегодня ожирение и метаболический

синдром признаны неинфекционной пандемией. По данным литературы, около 60% женщин имеют избыточную массу тела, а 20% страдают ожирением [65].

Многоцентровое когортное наблюдательное ретроспективное исследование И.С. Рудаковой и соавт. (2024), выявило, что в группе пациенток с ПЭ и ПОРНП статистически значимо чаще встречались избыточная масса и ожирение (ОШ = 2,03; 95% ДИ 1,64-2,52) [9].

Глюкоза – основной энергетический субстрат для плода, поэтому в норме при физиологически протекающей беременности, углеводный обмен матери претерпевает ряд изменений. С начала функционирования плаценты, отмечается рост уровня контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, кортизол, соматотропин, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови матери. В ответ на это растет секреция гипогликемического гормона - инсулина, однако чувствительность тканей к инсулину снижается. Так формируется, «физиологическая инсулинорезистентность» или «физиологический метаболический синдром», это адаптивный механизм, который создает целенаправленный поток питательного субстрата – глюкозы к плоду через фетоплацентарный комплекс. После родов уровень инсулина снижается, а чувствительность тканей к нему восстанавливается. [82]. Иногда, в основном на фоне прегравидарной инсулинорезистентности, происходит срыв компенсаторных механизмов и тогда диагностируются нарушения углеводного обмена, в виде манифестации впервые выявленного сахарного диабета или гестационного сахарного диабета. Важно отметить, что удельный вес женщин, которые реализуют свой репродуктивный потенциал уже с имеющимся диагнозом сахарный диабет I или II типа [65,77].

Патогенетические механизмы преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при нарушениях углеводного обмена многогранны. Часто нарушения возникают еще на этапе плацентации. Общеизвестно, что инсулинорезистентность (ИР) лежит в основе этиопатогенеза недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла [57,65]. НЛФ ведет нарушению первой и второй волны инвазии трофобласта, таким образом, нарушается процесс

плацентации. По данным гистологического исследования, при НЛФ выявляется недостаточность плацентарного ложа у 60% женщин [57]. При ИР снижается секреция факторов роста и продукция протеаз, что нарушает проникновение на адекватную глубину цитотрофобласта в спиральные артерии матки, поэтому не происходит полноценной гестационной перестройки спиральных артерий и их рецепторный аппарат остается чувствителен к воздействию вазопрессорных агентов. Для ИР характерна генерализованная эндотелиальная дисфункция ввиду липотоксичности, системной воспалительной реакции, а также повреждающего действия гликолизированных белков, в частности фибронектина [94]. Важно отметить, что при ИР имеется тенденция к гиперкоагуляции. Это вызвано несколькими аспектами. Как правило, ИР сопровождается висцеральным ожирением, а адипоциты преимущественно висцеральной жировой ткани секретируют прокоагулянтные вещества, в частности эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена PAI-1 [65,94,103]. Как уже говорилось выше, ИР сопряжена с липотоксичностью, которая приводит к структурным изменениям мембран тромбоцитов, что провоцирует высвобождение тромбоксана и мобилизацию ионов кальция. Тромбоциты при этом имеют повышенную чувствительность, что приводит к усилению процессов агрегации и адгезии. Имеет место дислипидемия, в виде роста липопротеидов очень низкой плотности, которое также усиливают активность тромбоцитов [65]. ИР приводит к нарушению продукции оксида азота (NO), а, как известно, NO является блокатором агрегации и адгезии тромбоцитов. Кроме того, NO – мощный вазодилататор и его дефицит усугубляет эндотелиальную дисфункцию [38,94]. Исходя из вышеизложенного, ИР является предиктором ПОНРП, поскольку нарушение процессов плацентации и гестационной перестройки спиральных артерий, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция – это морфологический, молекулярный субстрат патогенеза преждевременной отслойки плаценты [80].

1.6 Особенности клинической картины и современные методы диагностики преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Выраженный болевой синдром имеет место при центральной отслойке плаценты, локализуется в месте проекции плаценты, затем распространяется на всю матку, иррадирует в поясницу, становится диффузной. Важно отметить, что при локализации плаценты по задней стенке матки, клиническая картина может быть похожа на почечную колику. При отслойке плаценты матка пребывает в гипертонусе, вплоть до тетании, который не купируется спазмолитическими и токолитическими средствами. Если отслойка случилась в первом или втором периоде родов, то патогномичным является отсутствие расслабления миометрия между схватками. Кровотечение при ПОНРП, как уже упоминалось ранее, может быть наружным, внутренним или комбинированным. Если кровопотеря значительная, присоединяется симптоматика геморрагического шока и ДВС-синдрома. Со стороны плода – нарушение его двигательной активности, бради – или тахикардия по данным кардиотокографии, ante – и интранатальная гибель. При ретроплацентарной гематоме в области отхождения пуповины, гибель плода происходит в 100% случаев. Околоплодные воды при данной клинической ситуации окрашены кровью или меконием.

Клиническая картина очевидна только в 25% случаев. У трети беременный отсутствует болевой синдром, как один из главных диагностических критериев отслойки плаценты. Ведущими симптомами являются кровянистые выделения из половых путей и дистресс плода [27,32].

На сегодняшний день основной метод диагностики отслойки плаценты – это ультразвуковое исследование[109]. По данным G.R. Shinde и соавт. (2016), чувствительность ультразвуковой диагностики ПОНРП 57% и специфичность составила 100%. Прогностическая ценность положительного результата составила 100%. Отрицательное прогностическое значение составило 14%. Это демонстрирует, что ультразвуковая визуализация не чувствительна для

обнаружения отслойки, однако оно весьма специфично (100%) [56]. Главным признаком ПОНРП при ультразвуковой визуализации фетоплацентарного комплекса является наличие гипоэхогенных зон или очагов между стенкой матки и плацентой [66,101]. Кроме того, в литературе описаны еще несколько ультразвуковых дескрипторов отслойки плаценты: разделение и округление края плаценты, утолщение плаценты более 55 мм, утолщение миометрия более 20 мм, нарушения ретроплацентарной циркуляции в режиме цветового доплерровского картирования, повышение эхогенности внутриамниотического пространства, обнаружение крови и сгустков в желудке плода, межмембранные кровоизлияния при многоплодной беременности [84]. Ретроплацентарная гематома методом ультразвуковой диагностики может быть идентифицирована в 25% случаев. Эхогенность гематом зависит от их «возраста». Острые гематомы, возникающие с началом клинической картины, являются гипоэхогенными или изоэхогенными по отношению к плацентарной ткани. С течением времени, если беременность пролонгируется, а площадь отслойки была минимальной, то гематомы становятся гиперэхогенными. Порочный парадокс заключается в том, что нормальная ультразвуковая картина не исключает наличие ПОНРП, особенно если имеет место краевая отслойка и, соответственно, при очевидной клинической картине, рекомендовано экстренное абдоминальное родоразрешение без ультразвукового подтверждения диагноза [101].

По современным данным, проведение доплеррометрии маточно – плацентарного кровотока при подтвержденном диагнозе отслойки плаценты для определения акушерской тактики не рекомендовано, поскольку это приводит к нерациональной отсрочке экстренного родоразрешения. Данное исследование необходимо только в том случае, если отсутствует жизнеугрожающая ситуация как для матери, так и для плода и планируется выжидательная тактика ведения беременности [50].

По данным G. Masselli и соавт. (2011), применение магнитно–резонансной томографии (МРТ) в качестве метода диагностики ПОНРП, продемонстрировало 100% чувствительность и специфичность, благодаря контрастированию тканей.

Этот метод целесообразно рассмотреть при дифференциальной диагностике, когда результаты ультразвуковой визуализации отрицательны, но подозрение на отслойку плаценты остается. Однако ввиду высокой стоимости, МРТ в диагностике ПОНРП распространения не получила [82].

Согласно исследованиям Т. Korelman и соавт. (2013), применение компьютерной томографии (КТ) в 25% случаев может выявить показания к абдоминальному родоразрешению при отслойке плаценты, даже если по данным кардиотокографии нет признаков неблагополучия плода. При этом риск для плода при сканировании с помощью КТ несоразмерен с пользой для здоровья матери, ее репродуктивного потенциала в будущем и перинатального исхода для самого плода [108].

Непрерывный мониторинг сердечного ритма плода и активности матки с помощью КТГ помогает оценить степень тяжести ПОНРП. При отслойке плаценты определяются нерегулярные маточные сокращения, однако их амплитуда превышает нормальные значения. Мониторинг сердечной деятельности плода, позволяет выявить различные отклонения, включая изменение частоты сердечных сокращений в сторону тахи – или брадикардии, потерю variability базального ритма, возникновение синусоидального ритма, а также наличие поздних или variability децелераций. Отслойка плаценты, как правило, сопровождается быстрым возникновением дистресса плода по данным КТГ. В тоже время даже нормальная кардиотокограмма при наличии других симптомов отслойки плаценты, не может исключать данный диагноз [60].

В литературе встречаются данные о тесте Клейхауэра - Бетке (The Kleihauer - Betke test), который используется в диагностике преждевременной отслойки плаценты. Данный тест определяет наличие крови плода в материнском кровотоке при подозрении на ПОНРП. А. Atkinson и соавт. (2015) провели ретроспективное исследование 68 подтвержденных случаев отслойки плаценты, из 68 только в трех случаях тест Клейхауэра – Бетке был положительный, таким образом, чувствительность данного теста составляет всего 4,4%, соответственно,

вышеописанный метод диагностики отслойки плаценты не может быть использован в клинической практике [114].

Имеется морфологический ретроспективный способ диагностики отслойки плаценты, которая связана с воспалением. Метод реализуют через морфологический анализ базальной децидуальной оболочки, используя иммуногистохимию для определения относительной площади базальной плаценты, соответствующей фибронектин-позитивным структурам. Эта площадь определяется по специфической формуле: удельная площадь = количество точек в сетке, приходящихся на фибронектин-позитивные структуры/ общее количество точек в сетке*100%. Определяют уровень экспрессии молекул CD68 в макрофагах. Если удельная площадь базальной мембраны плаценты, занимаемая фибронектином, составляет 20% или менее, а индекс экспрессии CD68 макрофагами равен 2,90 у.е. или больше, это указывает на возможную отслойку плаценты. Применение данного изобретения увеличивает возможности морфологической диагностики ПОНРП, позволяя обнаруживать любые виды отслоек, включая микроотслойку плаценты, которая может быть связана с воспалительными процессами [88].

Отслойка плаценты часто ассоциирована с профузным акушерским кровотечением и массивной кровопотерей, которая может привести к необратимым последствиям и летальному исходу. В литературе описан способ прогнозирования объема кровопотери при отслойке плаценты. Определяют уровень тромбоцитов, протромбин по методу Квику, тромбиновое время и содержание фибриногена. Вычисляют предполагаемый объем кровопотери при родах у женщин с использованием уникальной формулы (VolBloodloss). Если полученное значение VolBloodloss составляет 1000 мл или больше, то у пациентки ожидается массивная кровопотеря. В случае, если расчетный объем VolBloodloss меньше 1000 мл, прогнозируется отсутствие массовой кровопотери. Это позволяет оптимизировать тактику, по возможности, заблаговременно прибегнуть к помощи современных кровесберегающих технологий, таких как интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов [71].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 (заведующая – д.м.н., профессор И.В. Сахаутдинова) и кафедры акушерства и гинекологии № 2 (заведующая – д.м.н., профессор А.Г. Ящук) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. При выполнении работы использованы следующие методы: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические и методы, направленные на детекцию инсулинорезистентности.

Клинические наблюдения и сбор материала проведены на базе Перинатального центра ГБУЗ РБ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (главный врач – Авзалов М.Р.) и ГБУЗ Республиканского клинического перинатального центра (главный врач – Фаттахов И.А.).

Ультразвуковое исследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики на базе Перинатального центра ГБУЗ РБ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа) и ГБУЗ Республиканского клинического перинатального центра (г. Уфа).

Лабораторные исследования проводились в клинико – диагностической лаборатории ГБУЗ РБ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа) и ГБУЗ Республиканского клинического перинатального центра (г. Уфа).

2.1 Материалы исследования

В исследовании приняли участие 87 пациенток в период с января 2022 года по январь 2024 года. В исследование были включены женщины, перенесшие ПОНРП в данную беременность, которые своевременно встали на учет в женскую консультацию, где был проведен полный комплекс обследований, установленный современным законодательством, в том числе ультразвуковые и биохимический скрининги.

В работе мы использовали Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ–10), согласно которой выделены следующие шифры: О45.0 Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови, О45.8, Другая преждевременная отслойка плаценты, О45.9 Преждевременная отслойка плаценты неуточненная.

Критерии невключения: тяжелая экстрагенитальная патология матери, выявленные хромосомные аномалии и пороки развития у плода.

Критерии исключения: многоплодная беременность, отсутствие сведений об исходе беременности.

Проводился отбор 46 пациенток с учетом следующих критериев включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; женский пол; репродуктивный возраст 18-49 лет; одноплодная беременность; ПОНРП в анамнезе; данные 46 женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты составили основную группу и также были отобраны 41 пациентка без отслойки плаценты в анамнезе (контрольная группа). На первом этапе исследования для уточнения предикторов развития ПОНРП было проведено сравнение контрольной группы и основной группой. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

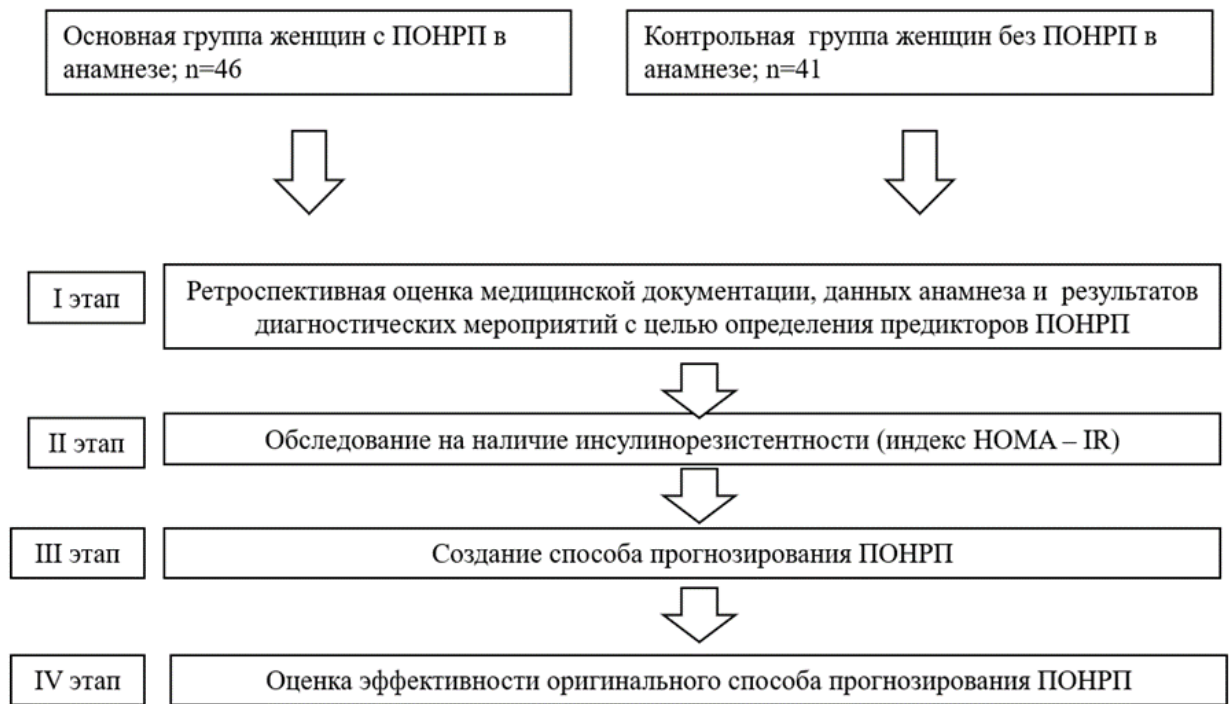


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Далее на втором этапе проведено проспективное исследование, основная и контрольные группы пациенток были обследованы на наличие инсулинорезистентности. И на основании выявленных предикторов на первом и втором этапах, была создана прогностическая шкала и компьютерная программы риска развития ПОНРП (калькулятор ПОНРП), оценена их эффективность.

2.2 Методы исследования

При проведении исследований руководствовались стандартом обследования, предусмотренным приказом Министерства здравоохранения РФ № 1130н от 20.11.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническими рекомендациями Российского общества акушеров – гинекологов «Преждевременная отслойка плаценты», 2023 год утверждения. Все исследования, согласно Порядку, проводились в женских консультациях по месту жительства и в условиях родильного стационара. Все пациентки, вошедшие в исследование, были

проинформированы о ходе исследования, получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 23.10.2024).

2.2.1 Клинические методы исследования

В ходе исследования у пациенток был тщательно собран анамнез, в том числе соматический, гинекологический и акушерский; проведен объективный осмотр. При сборе соматического анамнеза обращали внимание на наличие экстрагенитальной патологии, особенно на гипертензивные расстройства, тромбофилии и эндокринопатии. А также выясняли наличие зависимостей: никотиновой, алкогольной, наркотической. Обращали внимание на социальную составляющую респонденток. При сборе гинекологического анамнеза выявляли наличие таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки, аномалии развития матки, патологию шейки матки, опухоли яичников, воспалительные заболевания органов малого таза, а также синдром поликистозных яичников. Данные акушерского анамнеза включали: паритет с учетом количества беременностей и их исходов, способ родоразрешения, при наличии в анамнезе абдоминальных родов особое внимание уделяли количеству и локализации рубцов на матке, способ зачатия – естественный или с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Проводился объективный осмотр с целью детекции визуальных проявлений инсулинорезистентности (негроидный акантоз и папилломатозные разрастания). Была проведена антропометрия с вычислением индекса массы тела (учитывался вес до беременности).

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Забор крови проводился утром натощак после 12 часов голодания при поступлении в стационар.

Анализ гемограммы был проведен на автоматизированном гематологическом анализаторе Mindray Auto Hematology Analyzer BC-3600 (Mindray, Германия). Производилась количественная и качественная оценка гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. При исследовании мочевыделительной системы оценивались цвет, прозрачность, удельный вес мочи; определение показателя кислотности – pH, содержания белка, глюкозы, кетонов в моче; а также микроскопическая оценка качественного и количественного состава элементов мочевого осадка (эпителий, лейкоциты, эритроциты, кристаллы солей, бактерии, слизь). Определение физико-химических параметров выполнялось на автоматическом анализаторе методом «сухой химии». Аппаратная микроскопия проводилась методом планарной цитометрии с использованием осевого гидродинамического фокусирования и автоматического распознавания частиц с одновременным стробоскопическим фиксированием изображения цифровой видеокамерой CCD.

Биохимические показатели исследовали на анализаторе Beckman Coulter Chemistru Analyzer AU-480 (Beckman Coulter, США). Определялись количественные показатели общего белка, общего билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови.

Параметры гемостазиограммы оценивались спектрофотометрическим, турбодинамическими, потенциометрическими методами на двухканальном автоматизированном анализаторе Astra АСКa-2-01 (Astra, RUS). Определялись количественные характеристики следующих показателей: фибриноген, D-димеры, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), протромбиновый индекс

(ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), индекс активированного частичного тромбопластинового времени (индекс АПТВ).

Исследование гормонов проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе АИРФ-01 УНИПЛАН (RUS). Был определен уровень инсулина, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4).

Расчёт индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) производили по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) * глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование плода и доплерометрия в системе мать-плацента-плод проводилось в соответствии с практическими рекомендациями Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии «ISUOG» (The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology). Ультразвуковое исследование плода проводилось в скрининговые сроки 12–13, 20–21, 32–34 недель беременности. Ультразвуковая доплерография проводилась в рамках третьего скрининга, а также оценивался пульсационный индекс в маточных артериях на первом ультразвуковом скрининге. Кроме того, было произведено ультразвуковое исследования при поступлении в стационар на аппарате Voluson E8, 2013 года выпуска, регистрационный № ФСЗ 2008/02741с трансабдоминальными и трансвагинальным трансдьюсерами 2,0–9,0 МГц.

Проводилась фетометрия, были оценены визуализируемые структуры анатомические структуры плода. Копчико–теменной размер в первом скрининге. На втором и третьем скрининге оценивались бипариетальный размер и лобно – затылочный головки плода, длина бедренной кости, окружности головы и живота. При исследовании плаценты оценивали ее локализацию, толщину, структуру. Оценивали характер и количество околоплодных вод с расчётом индекса амниотической жидкости. Проводили цервикометрию. Также оценивали наличие фетопатии плода на основании определения предполагаемой массы тела плода

(ПМП), при этом макросомией считалось ПМП выше 90 перцентиля, а также визуализации увеличения буккального индекса, утолщения подкожно – жировой клетчатки на уровне шеи, головки и живота плода, гепатомегалии и кардиомиопатии плода.

Исследование кровотока в системе мать-плацента-плод проводили посредством цветового доплерровского картирования. Проводили доплеррометрию кровотока в маточных и пуповинных артериях, средней мозговой артерии плода, а также оценивали венозный проток в случаях тяжелой задержки темпов роста плода. Для визуализации маточной артерии ультразвуковой конвексный датчик располагали в подвздошной области и при продольном сканировании можно было отчетливо видеть бифуркацию общей подвздошной артерии на ее ветви – наружную и внутреннюю, затем датчик смещали несколько медиально до места отхождения маточной артерии. Регистрировали типичный дескриптор низкорезистентного сосудистого бассейна, спектрограмму потока с низкой пульсацией, высокой диастолической скоростью. Допплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины проводили в ее средней части на удалении от выхода из брюшной полости плода и места вхождения в плаценту. Определяли характерную двухфазную кривую зубчатой формы. Среднюю мозговую артерию изучали в плоскости основания черепа, представленной сечением ствола мозга. На этом уровне выявляли сосуды артериального круга большого мозга. В передней части ножек мозга определяли основную артерию мозга, а впереди — внутреннюю сонную артерию и ее деление на переднюю и среднюю мозговые артерии. Для оценки гемодинамики в маточных и пуповинных артериях, а также в средней мозговой артерии плода использовали резистивный индекс, который представляет собой отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока, так как данный показатель отражает с одной стороны степень гестационной перестройки сосудов матки, с другой, может указывать на неблагоприятный тип плодовой гемодинамики при замедлении темпов роста плода. Также использовали

пульсационный индекс, который представляет собой отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростям к средней скорости кровотока, показывает, насколько интенсивным является кровоснабжение за один сердечный цикл. Использовался расчетный показатель - церебро-плацентарное отношение (ЦПО), представляющее собой отношение индекса периферической сосудистой резистентности в средней мозговой артерии к таковому в артерии пуповины, в первую очередь описывающее степень централизации кровообращения плода (так называемый, эффект защиты мозга плода).

2.2.4 Методы математической и статистической обработки данных

Создание электронной базы данных и их математико-статистическая обработка осуществлялись с применением модулей статистического пакета Statistica 13. При анализе межгрупповых различий использовались как параметрические, так и непараметрические методы «свободные от распределения» и артефактов. Первоначально сравниваемые параметры проходили проверку на «нормальность» по критерию Колмогорова-Смирнова. Если их можно было рассматривать как модификацию «нормального» распределения Гаусса, сравнение осуществлялось с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. В противном случае использовался непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. При сравнении частоты встречаемости номинальных (качественных) признаков использовался критерий сравнения процентных долей Фишера. Для оценки тесноты связи номинальных переменных использовался коэффициент корреляции Фишера с построением трехмерного отображения таблицы сопряжения. Одной из основных целей данной работы являлась оценка возможности прогнозирования ПОНРП по результатам анамнеза и первичного обследования пациенток. Для создания прогностической таблицы оценки склонности к ПОНРП использовался метод последовательного анализа Вальда. Предварительно для всех параметров с помощью критерия χ^2

Пирсона и коэффициента корреляции Фишера (ϕ) осуществлялась оценка значимости и степени связи с наличием или отсутствием отслойки плаценты встречаемости качественных (номинальных) состояний признака или его градаций (выделялись его значения более или менее некоторого порога). В случае, если корреляция этих качественных состояний оказывалась значимой и достаточно сильной ($\phi > 0.35$) данный признак потенциально мог рассматриваться в качестве «фактора риска» развития ПОНРП. Для таких признаков осуществлялся расчет «отношения шансов» (Odds Ratio - OR) и его 95% доверительных границ, а также расчет диагностических коэффициентов (ДК) для наличия фактора риска (ДК+) и его отсутствия (ДК-) и расчет порогов принятия решения с учетом реальной вероятности ПОНРП по литературным данным.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика клинических групп, участвующих в исследовании

В исследовании участвовали 46 женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (основная группа) и 41 без отслойки плаценты в анамнезе (контрольная группа). Средний возраст в основной группе составлял 30.5 ± 6.7 лет (19÷47 лет, 65% до 35 лет), а в контрольной 31 ± 5.5 лет (18÷45 лет, 71% до 35 лет) и значимо не различался ($p > 0.61$). В основной группе не было ни одного случая наступления беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий, а в контрольной экстракорпоральное оплодотворения не было в подавляющем числе случаев – 93% против 7%.

Сравнение групп по антропометрическим характеристикам показало следующее. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, по росту обе группы женщин оказались достаточно близки и, соответственно, статистически значимо не различались. В основной группе вес и соответственно индекс массы тела (ИМТ) был выше. Важно отметить, что антропометрические показатели были оценены до вступления в гестационный процесс.

Таблица 1 - Антропометрические характеристики пациенток

	Основная группа	Контрольная группа	p
Рост (см)	162.4 ± 5.9	162.3 ± 6.5	>0.92
Масса тела (кг)	$80.2 \pm 13.$	72.6 ± 15	<0.03
ИМТ	30.3 ± 3.9	27.2 ± 5.2	<0.02

Примечание: В этой таблице и далее столбце «p» указан уровень значимости межгрупповых различий.

При этом чаще всего в основной группе встречался диагноз ожирение первой степени. Наглядно показано в таблице 2.

Таблица 2 - Частота диагноза ожирение

Степень ожирения	Основная группа	Контрольная группа	p
Ожирение первой степени	32.6%	10%	<0.05
Ожирение второй степени	6.5%	5%	>0.76
Ожирение третьей степени	2%	0%	>0.36

Сравнение групп по паритету представлено на рисунке 2. Как видно, заметные различия в частоте встречаемости того или иного числа беременностей имеют место только для двух (28.2% в основной группе против 36.6% в контрольной), трех (17.4% в основной группе против 12.2% в контрольной) и, особенно, пяти беременностей (10.9% в основной группе против 2.4% в контрольной). Однако все эти различия оказались незначимыми – $p>0.36$, $p>0.51$ и $p>0.11$ соответственно. Заметно также, что основная доля числа беременностей приходится на первую, вторую и третью – суммарно 69% в основной и 73% в контрольной группе ($p>0.68$). Случаи большего числа беременностей в обеих группах носили единичный характер.

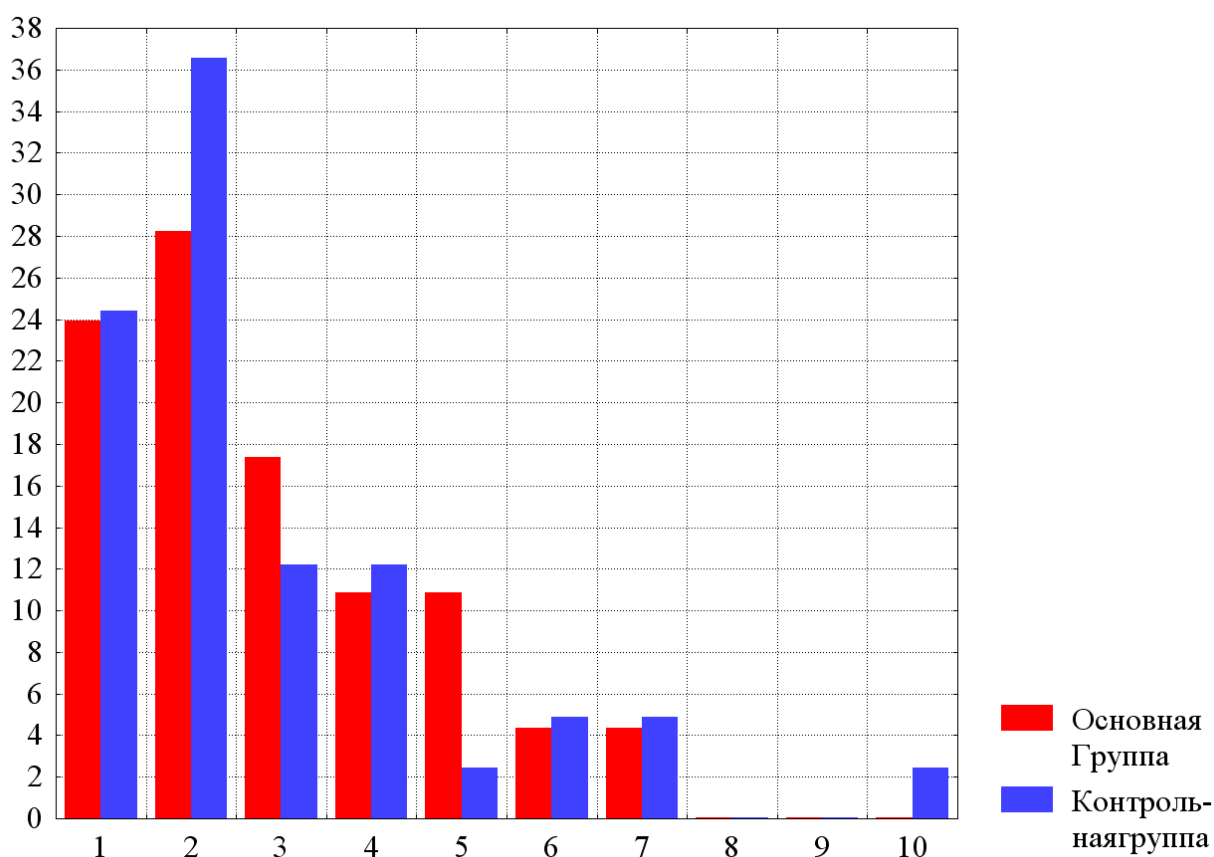


Рисунок 2 - Паритет в основной и контрольной группе.

По оси абсцисс число беременностей. По оси ординат относительная частота (в % от общего числа в группе) встречаемости данного количества беременностей.

Между основной и контрольной группами не было существенных различий и по числу аборт. В данном случае под понятием аборт подразумевается прерывание беременности как хирургическим, так и медикаментозным путем по желанию женщины. Как видно на рисунке 3, в обеих группах основную массу составляли случаи отсутствия абортов – 78.3% в основной и 75.6% в контрольной ($p>0.82$), хотя бы один аборт имел место кратно реже в 17.4% и 9.7% соответственно ($p>0.32$), а большее число носило единичный характер.

То есть, доля абортов в общей массе рассматриваемых случаев составляет порядка 20-25%, а сколь-нибудь существенных межгрупповых различий в числе абортов не наблюдалось.

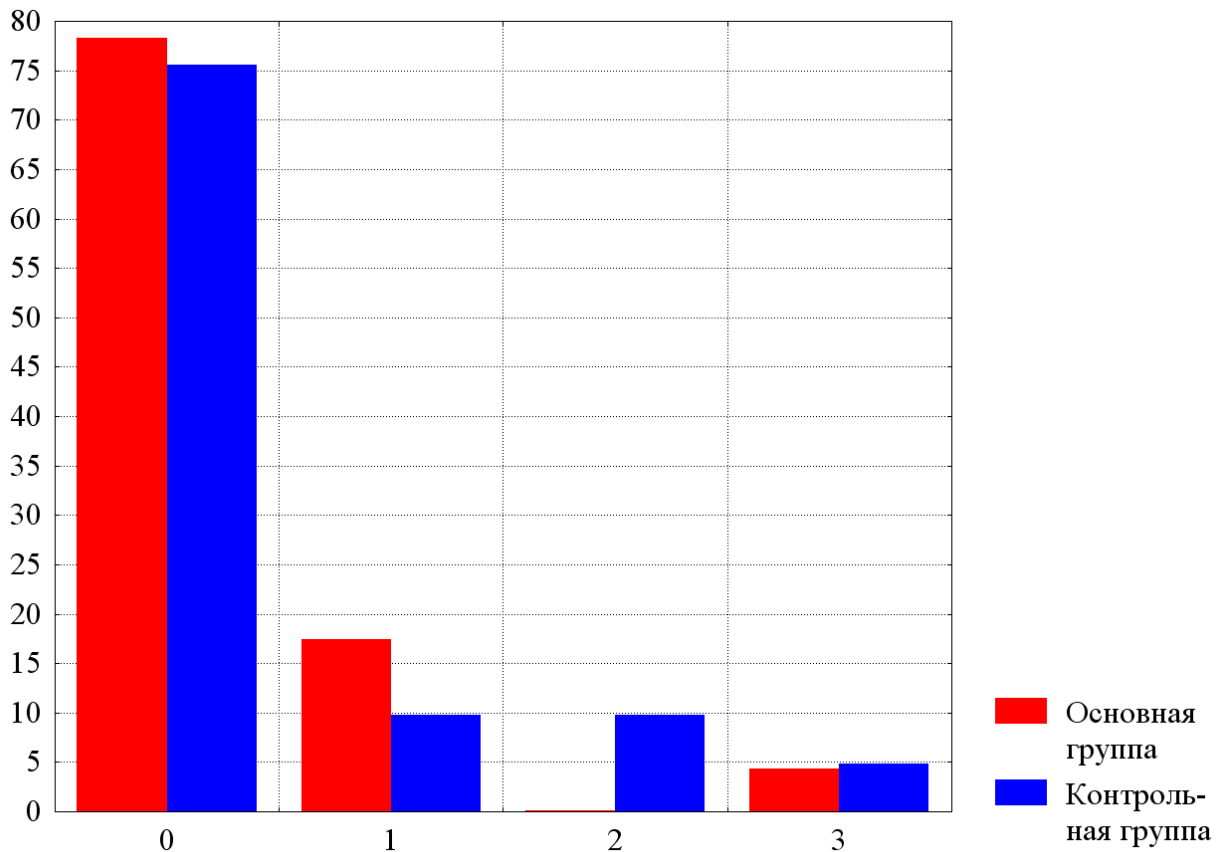


Рисунок 3 - Относительная частота числа абортов в основной и контрольной группе.

По оси абсцисс число абортов. По оси ординат относительная частота (в % от общего числа в группе) встречаемости данного количества абортов.

В принципе то же самое имело место в отношении числа самопроизвольных выкидышей. Как видно на рисунке 4, в большинстве или в подавляющей массе случаев (78% в основной группе и 93% в контрольной группе) выкидышей не было. В контрольной группе доля таких случаев была заметно выше, но это различие оказалось незначимым ($p > 0.05$). По остальным позициям «числа выкидышей» (от 1 до 4) различия также оказались незначимыми ($p > 0.12 \div p > 0.34$).

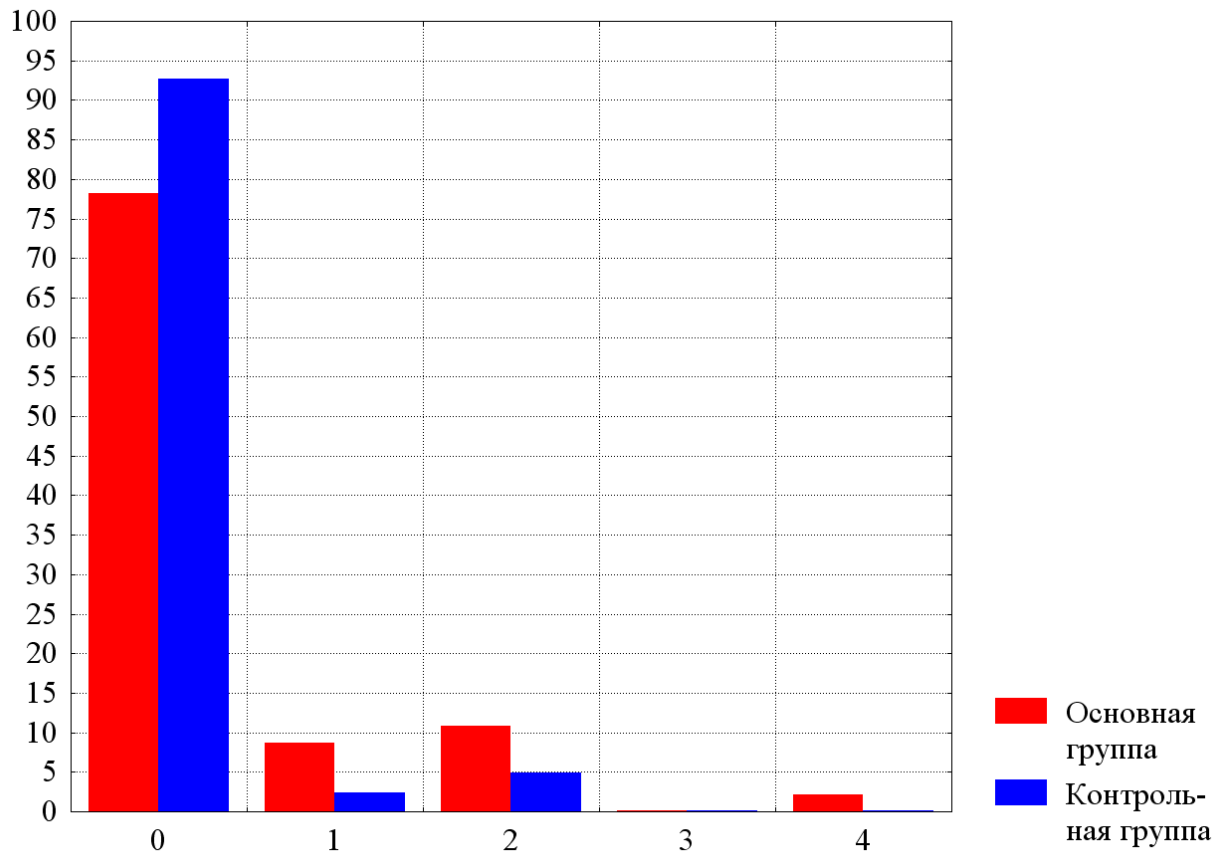


Рисунок 4 - Относительная частота числа выкидышей в основной и контрольной группе.

По оси абсцисс число выкидышей. По оси ординат относительная частота (в % от общего числа в группе) встречаемости данного количества выкидышей.

В еще большей мере такое соотношение имело место в отношении неразвивающихся беременностей, а том числе и анэмбрионий: в подавляющем числе случаев (87% в основной группе и 93% в контрольной группе, $p > 0.09$) такие события не происходили. Доля случаев одной неразвивающейся беременности в основной группе составило 4%, а в контрольной 5%, а двух 9% и 2% соответственно. Все различия оказались незначимыми ($p > 0.82$ и $p > 0.16$ соответственно). Однако учитывая тот факт, что в основной группе чаще встречались две потери беременности, то справедливо будет заметить, что в данной группе чаще имел место диагноз привычное невынашивание беременности.

Доля пациенток с рубцом на матке, как показано в таблице 3, составляет примерно четверть от общего объема выборок, практически одинакова и значимо не различается. Пациенток с корпоральным рубцом на матке в обеих группах существенно меньше, чем рубцом в нижнем маточном сегменте. Доля пациенток, у которых в анамнезе не было операций в обеих группах практически одинакова и значимо не различается. При этом в основной группе значимо и в три раза чаще имела место одна операция, а в контрольной группе в четыре раза чаще имели место две-три операции. Таким образом, можно предположить, что частота ПОНРП не зависит от количества рубцов на матке, от этого чаще зависят аномалии плацентации – низкое расположение плаценты, предлежание плаценты.

Таблица 3 - Частота беременностей с рубцом на матке

	Основная группа	Контрольная группа	p
Кесарево сечение	26%	24.4%	>0.86
Корпоральный рубец	15.4%	18%	>0.84
Рубец в нижнем сегменте	92%	91%	>0.93
Нет операций	61%	63%	>0.84
Одна операция	32%	10%	<0.02
Более, чем одна операция	7%	27%	<0.02

При сравнении исследуемых групп по уровню образования и наличию трудоустройства было выявлено следующее. Как видно из таблицы 4, хотя в контрольной группе несколько больше пациенток с высшим образованием, а в основной группе чаще встречаются нетрудоустроенные, значимых различий в долевом представительстве этих категорий нет. Следовательно, в смысле уровня

образования и трудоустройства пациенток между основной и контрольной группой принципиальных различий нет.

Таблица 4 – Уровень образования и трудоустройство пациенток

		Основная группа	Контрольная группа	Р
Образование	Высшее	45.6%	39%	>0.53
	Среднее	54.4%	61%	
Трудоустройство	Есть	56.35%	36.6%	>0.06
	Нет	43.5%	63.4%	

Как показано в таблице 5, доля пациентов с пагубными привычками в обеих группах достаточно мала, особенно это касается наркотиков, и значимо не различается. То есть, в этом смысле обе группы также равноценны.

Таблица 5 – Пагубные привычки пациенток

	Основная группа	Контрольная группа	Р
Курение	13%	9.8%	>0.64
Алкоголь	6.5%	7.3%	>0.88
Наркотики	4,3%	0%	>0.19

При сравнении групп по встречаемости гинекологических заболеваний были выявлены следующие интересные закономерности. Как следует из данных, приведенных в таблице 6, по всем шести категориям гинекологических заболеваний существенные межгрупповые различия имели место только в частоте встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и синдром поликистозных яичников (СПЯ). В основной группе ВЗОМТ значимо встречается в четыре раза чаще, чем в контрольной группе, а СПЯ в восемь раз чаще. По прочим категориям различия оказались малосущественными и

незначимыми. В основной группе был зафиксирован один случай аномалии развития матки в виде двурогой матки.

Таблица 6 - Частота гинекологических заболеваний

	Основная группа	Контрольная группа	p
Эндометриоз	8.7%	7.3%	>0.81
ВЗОМТ	21.5%	5%	<0.03
СПЯ	19.6%	2,4%	<0.02
ПШМ	17.4%	7.3%	>0.15
Опухоли яичников	2%	4.8%	>0.44
Миома матки	10.9%	9.8%	>0.87
Аномалии развития матки	2,2%	нет	

Примечание: СПЯ – синдром поликистозных яичников. ПШМ – патология шейки матки. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

Результаты сравнения групп по частоте встречаемости экстрагенитальной патологии представлены в таблице 7. Как видно из таблицы, в обеих группах относительно чаще прочих (от четверти до трети) встречается анемия различной этиологии. В основной группе значимо чаще встречается хроническая артериальная гипертензия (ХАГ). Под термином ХАГ подразумевается повышение АД >140/90 мм рт. ст. до беременности или в течение первых 20 недель беременности, которое обычно сохраняется в течение более 42 дней после родов, таким образом в эту категорию относится гипертоническая болезнь и вторичная артериальная гипертензия, в том числе ренального происхождения. Гематологическая патология в виде тромбофилий в основной группе встречались значимо чаще, причем в десять раз.

Таблица 7 - Частота экстрагенитальной патологии

	Основная группа	Контрольная группа	p
Анемии различной этиологии	33%	34%	>0.30
Заболевания нервной системы	8.7%	7.3%	>0.73
Заболевания мочевыводящей системы	17%	12%	>0.51
Тромбофилии	24%	2.4%	<0.005
ВИЧ	0%	0%	
Гепатиты вирусной этиологии	4%	0%	>0.19
Хроническая артериальная гипертензия	23,4%	2.5%	<0.005
Дисплазия соединительной ткани	4.3%	0%	>0.19
Травма	11%	2.4%	>0.09

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

При этом основной группе антифосфолипидный синдром проявлялся примерно в шесть раз чаще, чем в контрольной группе – 16.2% против 2.5% ($p<0.05$). А врожденная тромбофилия примерно в четыре раза чаще – 19.6% против 4.9% ($p<0.05$).

Таким образом, на основании сравнительного анализа основной и контрольной групп, была составлена нижеследующая клинико – анамнестическая характеристика беременных с ПОНРП в анамнезе:

- у беременных основной группы масса тела ($p<0.03$) и индекс массы тела ($p<0.02$) были достоверно выше, часто имел место диагноз ожирение первой степени ($p<0.05$);
- среди гинекологической патологии у беременных основной группы значительно чаще встречаются ВЗОМТ ($p<0.03$) и СПЯ ($p<0.02$);
- среди экстрагенитальной патологии у женщин основной группы значимо чаще встречается тромбофилия ($p<0.005$) и ХАГ ($p<0.005$).

3.2 Течение гестационного процесса

При изучении течения беременности у женщин ПОНРП и в контрольной группе были выявлены некоторые особенности. В рамках скрининга первого триместра у беременных основной группы было зафиксировано повышение пульсационного индекса до 95 перцентиля и выше в маточных артериях в 63% случаев, против 10% в контрольной группе ($p<<0.0001$), что показано в таблице 8. Копчико-теменной размер основной группе в среднем оказался значимо меньше, чем в контрольной – 62.4 ± 9.4 мм против 70.7 ± 10.3 мм ($p<0.0005$). При исследовании толщины воротникового пространства статистически значимых различий не выявлено.

Аналогичная вышеописанной ситуации имела место и в отношении биохимического скрининга. Как видно в таблице 9, в основной группе имело место снижение уровня ассоциированного с беременностью протеина-А (РАРР-А) и повышение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) относительно нормы для данного срока гестации, а также наличие риска развития преэклампсии, рассчитанного на сроке 8-14 недель, с помощью программы ASTRAIA, разработанной Фондом Медицины Плода.

Таблица 8 - Данные ультразвукового скрининга 1 триместра беременности

	Основная группа	Контрольная группа	p
Повышение ПИ в маточных артериях, %	63	10	<<0.0001
КТР плода, мм	62.4±9.4	70.7±10.3	<0.002
ТВП плода, мм	1,58±0,8	1,6±0,9	>0.2

Примечание: ПИ – пульсационный индекс, КТР - копчико-теменной размер, ТВП – толщина воротникового пространства.

Таблица 9 – Данные биохимического скрининга ASTRAIA

	Основная группа	Контрольная группа	p
Снижение РАРР-А	41.3%	9.8%	<0.002
Повышение ХГЧ	38.4%	5%	<0.002
Риск ПЭ	52%	9.7%	<0.003

Примечание: РАРР – ассоциированный с беременностью протеин-А, ХГЧ – хорионический гонадотропин человека, Риск ПЭ – риск преэклампсии.

В основной группе почти в каждом третьем случае имел место гестационный сахарный диабет, причем значимо четыре раза чаще, чем в контрольной. По все прочим категориям, как видно, различия в частоте встречаемости оказались незначимыми (Таблица 10).

Таблица 10 - Частота сахарного диабета

	Основная группа	Контрольная группа	p
СД 1 типа	6.5%	2.4%	>0.35
СД 2 типа	2.2%	0%	>0.36
ГСД	30.4%	7%	<0.008

Примечание: СД – сахарный диабет, ГСД – гестационный сахарный диабет.

В таблице 11 показана частота встречаемости гипертензивных расстройств во время беременности. У беременных основной группы чаще всего имеет место

ПЭ тяжелой степени. А случаев гестационной артериальной гипертензии в основной группе не зафиксировано.

Таблица 11 - Частота гипертензивных расстройств

	Основная группа	Контрольная группа	p
Умеренная ПЭ	13%	5%	>0.20
Тяжелая ПЭ	17,4%	0%	<0.007
Гестационная артериальная гипертензия	0%	2.4%	>0.29

Многочисленные и существенные различия проявились при сравнении групп по частоте проявления осложнений беременности. Как видно из данных, приведенных в таблице 12, значимые различия имели место по 9 категориям из 13. При этом в основной группе частота проявления различных осложнений беременностикратно выше, чем в контрольной группе.

Таблица 12 - Частота проявлений осложнений беременности

	Основная группа	Контрольная группа	p
Отеки	37%	12%	<0.009
ВХБ	15%	2.5%	<0.05
ЗРП	32,6%	7,4%	<0.04
МГВ	5%	9%	>0.15
РТ	26%	7%	<0.03
ОРВИ	17.4%	5%	>0.08
УПР	63%	2.5%	<<0.0001
РХГ	74%	2.5%	<<0.0001
Нарушения кровотока в маточных артериях	7%	17%	>0.15

Продолжение таблицы 12

	Основная группа	Контрольная группа	p
Нарушения кровотока в артериях пуповины	11%	22%	>0.16
Тяжелые ПН	42%	7%	<0.0004
ПРПО	18%	2.5%	<0.03
ДБП	9%	0%	>0.05
ИЦН	20%	0%	<0.004

Примечание: отеки – вызванные беременностью отеки, ВХБ – внутрипеченочный холестаз беременных, ЗРП – замедление темпов роста плода, МГВ - малый для гестационного возраста плод, РТ – ранний токсикоз, УПР – угроза преждевременных родов, РХГ – ретрохориальная гематома, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ПН – плацентарные нарушения, ПРПО - преждевременный разрыв плодных оболочек, ДБП - Длительный безводный период, ИЦН - истмико–цервикальная недостаточность.

Так, на ранних сроках гестации в женщины из основной группы страдали от раннего токсикоза различной степени тяжести в 26% случаев, в контрольной – 7% ($p<0.03$). В разы чаще, в 74% случаев, в основной группе течение гестационного процесса осложняла угроза самопроизвольного выкидыша с формированием ретрохориальной гематомы, что требовало госпитализации в стационар для проведения антифибринолитической терапии и гормональной поддержки препаратами прогестерона, в контрольной группе данный показатель всего 2.5% ($p<<0.0001$). Во втором и начале третьего триместра в 63% случаев у беременных основной группы диагностирована угроза преждевременных родов, в контрольной группе данная патология встречалась намного реже - 2.5% ($p<<0.0001$). А истмико–цервикальная недостаточность, которая в основной группе имела место в каждом пятом случае, в контрольной группе совершенно не проявлялась.

Вызванные беременностью отеки встречались в основной группе значительно чаще, в 37% случаев, против – 12% в контрольной ($p<0.009$). В основной группе в 15% случаев встречался внутрипеченочный холестаз беременных, который сопровождался выраженными клиническими проявлениями

в виде зуда кожных покровов, а также значимым повышением уровня трансаминаз и желчных кислот, в контрольной группе данная патология составила 2,5%. Возможно, это связано не только с гетерогенной мутации гена ABCB4, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности 3 MDR3, действия эндогенных эстрогенов и прогестерона, а также нарушения оттока желчи, но и с поражением печени гепатотоксичными препаратами. В частности, препараты прогестерона оказывают гепатотоксичное действие, а, как показывает наше исследование, течение беременности у женщин основной группы часто осложнялось формированием ретрохориальной гематомы, угрозой преждевременных родов, а также истмико–цервикальной недостаточностью, что подразумевает использование препаратов прогестерона в течении длительного времени, в том числе и перорально.

В основной группе отмечается высокий уровень замедления темпов роста плода 32,6%, в сравнении с контрольной группой, где данное осложнение гестации составляет 7,4% ($p < 0.04$). Под замедлением темпов роста плода подразумевается патологически маленький плод, который не достигает своего потенциала роста и имеет значительный риск перинатальных осложнений, когда отмечается замедление показателей прироста, ПМП и/или окружности живота (ОЖ) < 10 -го перцентиля по данным ультразвуковой фетометрии в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии или значения ПМП и/или ОЖ < 3 -го перцентиля. При оценке плодов с малым для гестационного возраста весом статистически значимых различий не выявлено, в контрольной группе даже несколько выше данный показатель. Под МГВ подразумевается - плод со значения ПМП/ОЖ в интервале от 3-его до 9-ого перцентиля в сочетании с нормальными показателями кровотока по данным УЗ-доплерографии и динамикой прироста ПМП и/или ОЖ. В основной же группе замедление роста часто сопровождается с плацентарной дисфункцией, которая проявляется в виде плацентарных нарушений. В контрольной группе чаще встречаются легкие степени плацентарных нарушений, в частности 17% составили плацентарные нарушения в виде нарушения кровотока по маточным артериям, против 7% в

основной группе ($p > 0.15$), и 22% - плацентарные нарушения с поражением сосудов пуповины, против 11% в основной группе ($p > 0.16$). В основной же группе имеют место тяжелые нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод, на долю которых приходится 42%, из них 12% являются критическими в виде нулевого и реверсного кровотока; когда в контрольной группе плацентарные нарушения составляют всего 7% ($p < 0.0004$).

В основной группе чаще происходил преждевременный разрыв плодных оболочек в 18% случаев, причем у 9% имел место длительный безводный промежуток, против 2,5% и 0% ($p < 0.03$, $p > 0.05$).

Собственно, даже в случае незначимых различий частота проявления такого состояния как острая респираторная вирусная инфекция во время беременности в основной группе существенно выше, чем в контрольной.

Таким образом, при сравнении течения беременности у двух групп женщин, были выявлены следующие особенности гестации у беременных с ПОНРП в анамнезе:

- на первом ультразвуковом скрининге зафиксировано повышение пульсационного индекса в маточных до 95 перцентиля и выше ($p < 0.0001$), копчико – теменной размер плода был значимо меньше ($p < 0.002$);

- в рамках биохимического скрининга отмечается снижение уровня РАРР-А ($p < 0.002$) и повышение уровня ХГЧ ($p < 0.002$) относительно нормы для срока гестации;

- более чем у половины женщин был зафиксирован высокий риск ПЭ по данным биохимического скрининга ($p < 0.003$);

- в каждом третьем случае имеет место диагноз – гестационный сахарный диабет ($p < 0.008$);

- из гипертензивных расстройств достоверно чаще встречается преэклампсия тяжелой степени ($p < 0.007$);

- течение беременности достоверно часто осложняет ранний токсикоз ($p < 0.03$), угроза самопроизвольного выкидыша с формированием ретрохориальной гематомы, угроза преждевременных родов ($p < 0.0001$),

вызванные беременностью отеки($p<0.009$) внутрипеченочный холестаз беременных ($p<0.05$), замедление темпов роста плода с тяжелыми плацентарными нарушениями($p<0.04$, $p<0.0004$), преждевременный разрыв плодных оболочек($p<0.03$), ИЦН ($p<0.004$).

3.3 Результаты сравнения групп по клинико–инструментальным параметрам

Сравнение групп по параметрам общего анализа крови представлено в таблице 13. Как видно, значимые различия имеют место по уровню содержания лейкоцитов и тромбоцитов. Уровень лейкоцитов в основной группе выше $Me=11 \cdot 10^9/\text{л}$ ($Q1=9.8 \cdot 10^9/\text{л}$, $Q3=16 \cdot 10^9/\text{л}$), а тромбоцитов ниже $221.3 \cdot 10^9/\text{л} \pm 94.3 \cdot 10^9/\text{л}$, чем в контрольной группе $Me=9.5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($Q1=7.9 \cdot 10^9/\text{л}$, $Q3=11 \cdot 10^9/\text{л}$) и $268.9 \cdot 10^9/\text{л} \pm 54.3 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно ($p<0.001$, <0.005). Численность эритроцитов и уровень гемоглобина в основной группе также оказался ниже, чем в контрольной группе, но эти различия оказались незначимыми.

Таблица 13 - Параметры общего анализа крови

	Основная группа	Контрольная группа	p
Лейкоциты (* $10^9/\text{л}$)	$Me=11$ ($Q1=9.8, Q3=16$)	$Me=9.5$ ($Q1=7.9, Q3=11$)	<0.001
Эритроциты (* $10^{12}/\text{л}$)	$Me=3.9$ ($Q1=3.5, Q3=4.2$)	$Me=4.1$ ($Q1=3.7, Q3=4.1$)	>0.17
Гемоглобин (г/л)	108.7 ± 19.1	114.9 ± 14.1	>0.09
Тромбоциты (* $10^9/\text{л}$)	221.3 ± 94.3	268.9 ± 54.3	<0.005

Исследование мочевыделительной системы было произведено путем оценки общего анализа мочи. Удельный вес мочи в обеих группах оказался достаточно

близок и значимо не различался – $Me=1.019$ г/л ($Q1=1.012$ г/л, $Q3=1.025$ г/л) в основной группе против $Me=1.015$ г/л ($Q1=1.015$ г/л, $Q3=1.025$ г/л) в контрольной группе ($p>0.84$). Содержание белка в моче в основной группе оказалось значимо ($p<0.0003$) выше, чем в контрольной – $Me=0.1$ г/л ($Min=0$ г/л, $Max=0.5$ г/л) против $Me=0.0$ г/л ($Min=0$ г/л, $Max=1$ г/л). Уровень pH не различался – $Me=6,1$ ($Q1=5,7$, $Q3=6,8$) в основной группе против $Me=6,2$ г/л ($Q1=5,8$, $Q3=6,7$) в контрольной группе ($p>0.78$). Содержание глюкозы и кетонов в моче в основной группе было значительно выше, чем в контрольной, так, глюкоза $Me=3,5$ ммоль/л ($Q1=0,3$ ммоль/л, $Q3=5,5$ ммоль/л) в основной группе, против $Me=1,2$ г/л ($Q1=0,3$ г/л, $Q3=1,2$ г/л) в контрольной группе ($p<0.005$) и кетоны $Me=0,6$ ммоль/л ($Q1=0,1$ ммоль/л, $Q3=1,2$ ммоль/л) в основной группе, против $Me=0,3$ г/л ($Q1=0$ г/л, $Q3=0,5$ г/л) в контрольной группе ($p<0.003$).

При микроскопической оценке состава элементов мочевого осадка статистически значимых различий в количественном содержании эпителия, эритроцитов, кристаллов солей, бактерий и слизи не выявлено. Уровень содержания лейкоцитов в контрольной группе, напротив, оказался значимо ($p<0.007$) больше, чем в основной – $Me=3$ в п/з ($Q1=2$ в п/з, $Max=6$ в п/з в п/з) против $Me=2$ в п/з ($Q1=0$ в п/з, $Q3=3$ в п/з).

Сравнение групп по параметрам биохимического анализа крови выявило ряд особенностей. Как следует из таблицы 14, уровень общего белка не имеет значимых различий $Me=62.5$ г/л ($Q1=60$ г/л, $Q3=70$ г/л) в основной группе и $Me=66$ г/л ($Q1=64$ г/л, $Q3=69$ г/л) в контрольной ($p>0.08$). Уровень продуктов деградации белка в виде азотистых шлаков в сыворотке крови в основной группе несколько выше. Так, уровень креатинина в основной группе $Me=69.5$ мкмоль/л ($Q1=55$ мкмоль/л, $Q3=78$ мкмоль/л), в контрольной $Me=64$ мкмоль/л ($Q1=69$ мкмоль/л, $Q3=69$ мкмоль/л) ($p>0.24$); а уровень мочевины в основной группе составил $Me=3.5$ мкмоль/л ($Q1=3$ мкмоль/л, $Q3=5$ мкмоль/л), в контрольной – $Me=2.8$ мкмоль/л ($Q1=2.1$ мкмоль/л, $Q3=3.2$ мкмоль/л) ($p<0.0002$). Значимо выше в основной группе оказался и уровень общего холестерина $Me=7$ мкмоль/л ($Q1=6$ мкмоль/л, $Q3=9$ мкмоль/л), против $Me=4.9$ мкмоль/л ($Q1=4$

мкмоль/л, Q3=5 мкмоль/л) в контрольной ($p<0.0001$). Важно отметить, что гиперхолестеринемия встречалась в 60,8% случаев в основной группе. Уровень билирубина – главного желчного пигмента в основной группе несколько выше $Me=7.3$ мкмоль/л ($Q1=5$ мкмоль/л, $Q3=9$ мкмоль/л), чем в контрольной - $Me=5.6$ мкмоль/л ($Q1=7$ мкмоль/л, $Q3=7$ мкмоль/л) ($p<0.04$). Показатели уровня трансаминаз – аланинаминотрансфераза (АЛТ), и аспартатаминотрансфераза (АСТ) в разы выше в основной группе относительно контрольной. Так уровень АЛТ в контрольной группе составил $Me=48$ ед/л ($Q1=20$ ед/л, $Q3=102$ ед/л), в контрольной $Me=15$ ед/л ($Q1=14$ ед/л, $Q3=17$ ед/л) ($p<0.0001$), АСТ в основной - $Me=55$ ед/л ($Q1=22$ ед/л, $Q3=120$ ед/л), в контрольной - $Me=17$ ($Q1=14$ ед/л, $Q3=18$ ед/л) ($p<0.0001$). При исследовании гамма -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и лактатадкгидрогеназы (ЛДГ) также выявлены более высокие цифры у пациенток из основной группы. Уровень ГГТП $Me=23$ ед/л ($Q1=19$ ед/л, $Q3=46$ ед/л) и ЛДГ (ед/л) $Me=155$ ед/л ($Q1=118$ ед/л, $Q3=232$ ед/л) в основной группе, против ГГТП $Me=18$ ед/л ($Q1=15$ ед/л, $Q3=19$ ед/л) и ЛДГ $Me=78$ ед/л ($Q1=66$ ед/л, $Q3=115$ ед/л) соответственно в контрольной группе ($p<0.0001$ и $p<0.0001$). Статистически значимых различий в уровне щелочной фосфатазы (ЩФ) не выявлено $Me=101$ ед/л ($Q1=78$ ед/л, $Q3=140$ ед/л) в основной группе и $Me=115$ ед/л ($Q1=100$ ед/л, $Q3=140$ ед/л) в контрольной ($p>0.18$).

Таблица 14 - Параметры биохимического анализа крови

	Основная группа	Контрольная группа	p
Общий белок (г/л)	$Me=62.5$ ($Q1=60, Q3=70$)	$Me=66$ ($Q1=64, Q3=69$)	>0.08
Креатинин (мкмоль/л)	$Me=69.5$ ($Q1=55, Q3=78$)	$Me=64$ ($Q1=69, Q3=69$)	>0.24
Мочевина (мкмоль/л)	$Me=3.5$ ($Q1=3, Q3=5$)	$Me=2.8$ ($Q1=2.1, Q3=3.2$)	<0.0002
Билирубин (мкмоль/л)	$Me=7.3$ ($Q1=5, Q3=9$)	$Me=5.6$ ($Q1=7, Q3=7$)	<0.04

Продолжение таблицы 14

	Основная группа	Контрольная группа	p
АЛТ (ед/л)	Me=48 (Q1=20, Q3=102)	Me=15 (Q1=14, Q3=17)	<0.0001
АСТ (ед/л)	Me=55 (Q1=22, Q3=120)	Me=17 (Q1=14, Q3=18)	<0.0001
ГГТП (ед/л)	Me=23 (Q1=19, Q3=46)	Me=18 (Q1=15, Q3=19)	<0.0001
ЛДГ (ед/л)	Me=155(Q1=118, Q3=232)	Me=78(Q1=66, Q3=115)	<0.0001
Холестерин (мкмоль/л)	Me=7 (Q1=6, Q3=9)	Me=4.9 (Q1=4, Q3=5)	<0.0001
ЩФ (ед/л)	Me=101(Q1=78, Q3=140)	Me=115(Q1=100, Q3=140)	>0.18

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ - лактатадкгидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Известно, что беременность – это специфическое состояние организма, когда отмечается физиологическая гиперкоагуляции, данный процесс связан с эволюционными, приспособительными реакциями организма беременной женщины, который готовится к затратам во время вынашивания плода и возможной кровопотери во время родов. И, согласно современным клиническим рекомендациям, надежная доказательная база необходимости исследования гемостазиограммы именно во время нормально протекающей беременности отсутствует, но оно принято в отечественной практике.

Однако сравнение параметров гемостазиограммы (Таблица 15) показало, что в основной группе отмечается более выраженная тенденция к гиперкоагуляции относительно контрольной группы. Уровень фибриногена в основной группе ($5.8 \text{ г/л} \pm 2.8 \text{ г/л}$) несколько выше, чем в контрольной ($5.25 \text{ г/л} \pm 0.82 \text{ г/л}$) ($p > 0.11$). При исследовании протромбинового индекса (ПТИ) было выявлено, что в основной группе он меньше $Me=108 \%$ ($Q1=103 \%$, $Q3=111 \%$), чем в контрольной $Me=111 \%$ ($Q1=102 \%$, $Q3=119 \%$) ($p < 0.04$); а уровень международного нормализованного отношения (МНО) выше в основной группе $Me=0.97 \text{ у.е.}$ ($Q1=0.90 \text{ у.е.}$, $Q3=1.09 \text{ у.е.}$) относительно контрольной $Me=0.92 \text{ у.е.}$ ($Q1=0.89 \text{ у.е.}$, $Q3=0.96 \text{ у.е.}$) ($p < 0.04$). Наиболее рельефная картина при сравнении

уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и D-димеров. Так, в основной группе уровень РФМК составил $Me=7.5$ мг/100 мл ($Min=0$ мг/100 мл, $Max=16$ мг/100 мл), а в контрольной $Me=0$ мг/100 мл ($Min=0$ мг/100 мл, $Max=7$ мг/100 мл) ($p<0.0001$); уровень D-димеров в основной группе $Me=6.5$ мкг/мл ($Min=0.9$ мкг/мл, $Max=16$ мкг/мл), а в контрольной $Me=0$ мкг/мл ($Min=0$ мкг/мл, $Max=6$ мкг/мл) ($p<0.0001$). При сравнении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 15 - Параметры гемостазиограммы

	Основная группа	Контрольная группа	p
АЧТВ (с)	$Me=25$ ($Q1=23$, $Q3=27$)	$Me=25$ ($Q1=23.5$, $Q3=26$)	>0.93
РФМК мг/100 мл	$Me=7.5$ ($Min=0$, $Max=16$)	$Me=0$ ($Min=0$, $Max=7$)	<0.0001
ПТИ (%)	$Me=108$ ($Q1=103$, $Q3=111$)	$Me=111$ ($Q1=102$, $Q3=119$)	<0.04
МНО (y.e.)	$Me=0.97$ ($Q1=0.90$, $Q3=1.09$)	$Me=0.92$ ($Q1=0.89$, $Q3=0.96$)	<0.04
Фибри-ноген (г/л)	5.8 ± 2.8	5.25 ± 0.82	>0.11
D-ди-меры (мкг/мл)	$Me=6.5$ ($Min=0.9$, $Max=16$)	$Me=0$ ($Min=0$, $Max=6$)	<0.0001

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, МНО – международное нормализованное отношение.

Уровень содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в основной группе оказался значимо ($p<0.0001$), выше, чем в контрольной группе – $Me=2$ мкМе/мл ($Q1=1.75$ мкМе/мл, $Q3=2.95$ мкМе/мл) против $Me=0.8$ мкМе/мл ($Q1=0.75$ мкМе/мл, $Q3=0.9$ мкМе/мл).

При ультразвуковой фетометрии были выявлены следующие данные. В первом скрининге был измерен копчико-теменной размер. В основной группе он в

среднем оказался значимо меньше, чем в контрольной – 62.4 ± 9.4 мм против 70.7 ± 10.3 мм ($p < 0.0005$).

Как следует из данных, приведенных в таблице 16, во втором и третьем скрининге почти все антропометрические параметры плода либо практически совпадают, либо достаточно близки и, соответственно, значимо не различаются. Исключением является лишь бипариетальный размер в третьем триместре: в основной группе этот показатель в среднем значимо меньше, чем в контрольной.

Таблица 16 – Данные ультразвуковой фетометрии

		Основная группа	Контрольная группа	p
Бипариетальный размер (мм)	2-й скрининг	49.9 ± 9.3	47.9 ± 6.7	>0.26
	3-й скрининг	76.3 ± 15.4	82.2 ± 5.9	<0.02
Лобно- затылочный размер (мм)	2-й скрининг	65.9 ± 14.3	63.8 ± 6.5	>0.49
	3-й скрининг	98.5 ± 12.3	104.5 ± 10.3	>0.05
Длина бедренной кости (мм)	2-й скрининг	35.1 ± 8.9	33.8 ± 3.1	>0.38
	3-й скрининг	58.4 ± 8.8	59.0 ± 7.8	>0.72
Окружность головы (мм)	2-й скрининг	181.9 ± 33.3	184.7 ± 34.7	>0.70
	3-й скрининг	280.3 ± 33.3	292.2 ± 21.8	>0.06
Окружность живота (мм)	2-й скрининг	157.1 ± 45.5	158.4 ± 15.8	>0.86
	3-й скрининг	255.9 ± 60.4	276.0 ± 36.2	>0.07

При ультразвуковом исследовании на предмет диабетической фетопатии было выявлено, что в основной группе данная патология значимо выше и от второго триместра к третьему отмечается тенденция к росту. Как следует из данных, представленных в таблице 17, в рамках второго ультразвукового скрининга в основной группе признаки диабетической фетопатии встречаются в 12,5% случаев, в контрольной группе дескрипторов фетопатии не было

зарегистрировано ($p < 0.03$). А на третьем скрининге диабетическая фетопатия имела место в обеих группах, в основной 24,3%, в контрольной – 7,3% ($p < 0.05$).

Таблица 17 – Данные ультразвуковой оценки наличия диабетической фетопатии

		Основная группа	Контрольная группа	p
Фетопатии	2-й скрининг	12.5%	0	<0.03
	3-й скрининг	24.3%	7.3%	<0.05

Если говорить о структуре ультразвуковых дескрипторов фетопатии, то на рисунке 5 видно, что практически в половине случаев – 55% отмечается макросомия плода в рамках 95 перцентиля и выше. Увеличение толщины подкожно – жировой клетчатки (ПЖК) на уровне шеи, груди и живота плода в 15%, буккального индекса – 10%. В 10% случаев отмечается гепатомегалия и 5% приходится на тяжелые формы фетопатии, которые сопровождаются кардиомиопатией плода.

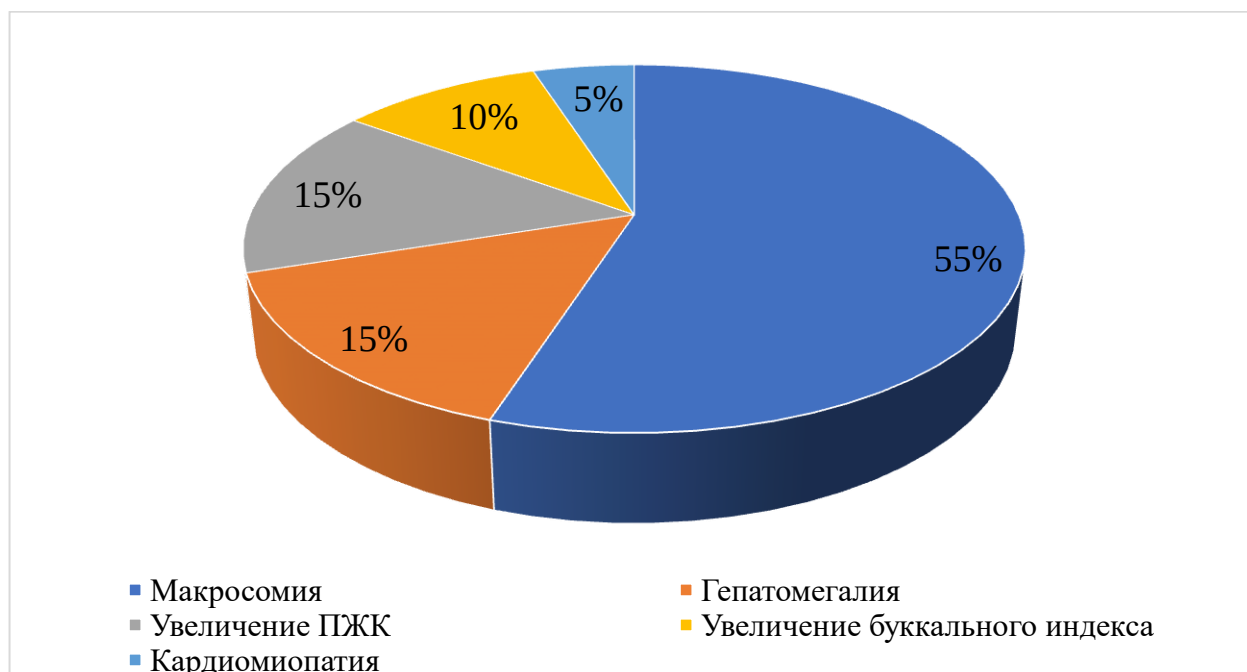


Рисунок 5 – Структура ультразвуковых дескрипторов диабетической фетопатии.

Примечание: ПЖК – подкожно-жировая клетчатка.

При проведении ультразвуковой плацентометрии было выявлено, плацента чаще располагается по передней стенке матки в обеих группах, что видно на рисунке 6. Так, в основной группе в 37% случаев плацента была расположена по задней стенке матки, а в 63% по передней, контрольной группе 39% и 61% соответственно ($p>0.81$).

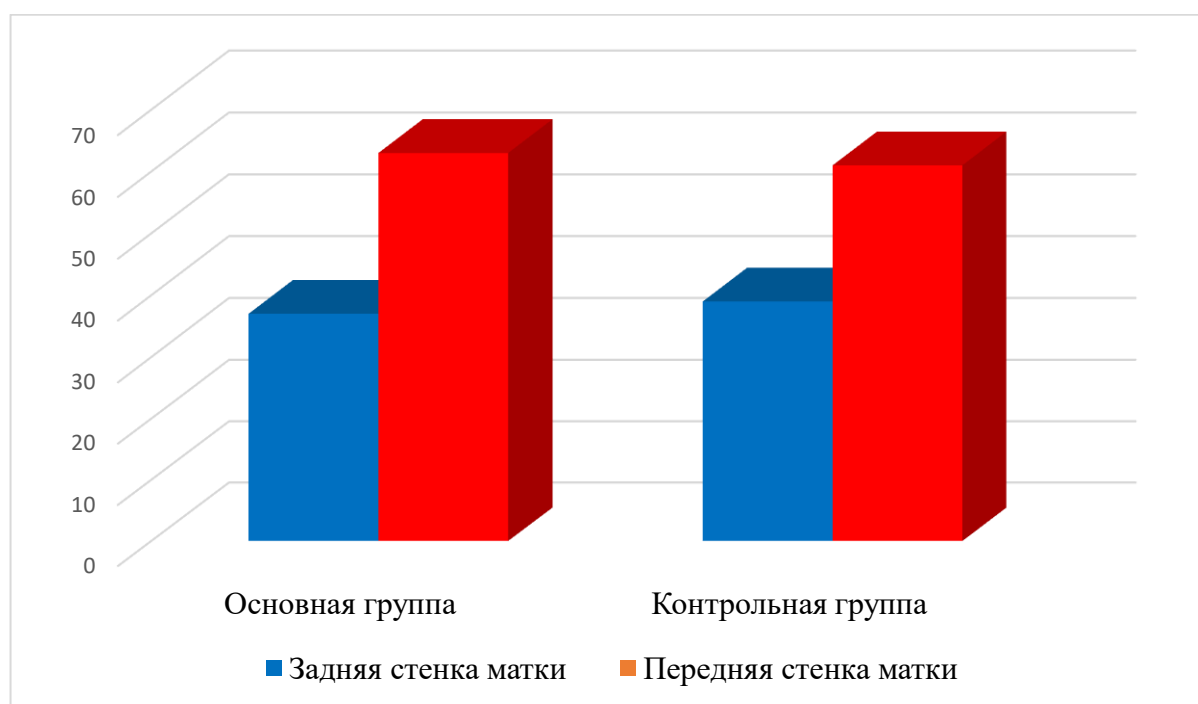


Рисунок 6 – Расположение плаценты относительно стенки матки.

Как видно из таблицы 18 и в контрольной, и в основной группе плацента была в основном нормальной толщины. Отмечается некое отклонение данного показателя в основной группе, но оно статистически не значимо ($p > 0.34$ в рамках второго скрининга, $p > 0.24$ – в рамках третьего).

Частота встречаемости однородной структуры плаценты и во втором, и в третьем триместре значимо ниже, чем в контрольной. При этом, как видно, в основной группе однородность плаценты значимо снижается почти вдвое, а в контрольной стабильно сохраняется на высоком уровне. Так, однородная структура плаценты в основной группе в рамках второго ультразвукового скрининга встречается в 63,4% случаев, против 92,7% в контрольной ($p < 0.002$) и на третьем скрининге 35% и 92.7% соответственно ($p < 0.00001$).

Таблица 18 – Данные ультразвуковой плацентометрии

		Основная группа	Контрольная группа	p
Нормальная толщина плаценты	2-й скрининг	82.9%	90.2%	>0.34
	3-й скрининг	81%	90.2%	>0.24
Однородная структура плаценты	2-й скрининг	63.4%	92.7%	<0.002
	3-й скрининг	35%	92.7%	<0.00001

Данные ультразвуковой оценки количества и качества околоплодных вод представлены в таблице 19. Индекс амниотической жидкости (ИАЖ) в основной группе имеет выраженную тенденцию к снижению от второго к третьему ультразвуковому скринингу. Так, в рамках второго скрининга уровень ИАЖ в основной группе составил 13.5 ± 5.1 , в контрольной - 12.9 ± 3.3 ($p > 0.53$), на третьем скрининге в основной группе 5.5 ± 4.6 , в контрольной - 14.9 ± 8.9 ($p < 0.00001$). Помимо этого, в основной группе отмечается наличие взвеси в околоплодных водах в разы чаще, чем в контрольной и по мере роста гестационного возраста процентное соотношение увеличивается. 29% в основной группе, против 2,5% - в контрольной на втором скрининге и 43% против 9,7% на третьем скрининге соответственно ($p < 0.002$ и $p < 0.00001$).

Таблица 19 – Данные ультразвуковой оценки околоплодных вод

		Основная группа	Контрольная группа	p
Индекс амниотической жидкости	2-й скрининг	13.5 ± 5.1	12.9 ± 3.3	>0.53
	3-й скрининг	5.5 ± 4.6	14.9 ± 8.9	<0.00001

Продолжение таблицы 19

	Основная группа	Контрольная группа	p	
Наличие взвеси	2-й скрининг	29%	2,5%	<0.002
в околоплодных водах	3-й скрининг	43%	9.7%	<0.00001

Ультразвуковая доплерометрия была проведена в рамках третьего скрининга.

Как показано в таблице 20, в основной группе значимо выше, чем в контрольной группе, оказались пульсационный индекс правой и левой маточной артерии, пульсационный индекс и индекс резистентности в пуповинных артериях. Так, пульсационный индекс правой маточной артерии в основной группе 1.16 ± 0.58 , против контрольной 0.80 ± 0.28 ($p < 0.002$), в левой маточной артерии - 1.15 ± 0.54 и 0.86 ± 0.32 соответственно ($p < 0.007$). При сравнении индекса резистентности в маточных артериях статистически значимых различий не выявлено. В основной группе в артериях пуповины пульсационный индекс составил 1.15 ± 0.48 , в контрольной - 0.84 ± 0.18 ($p < 0.006$), а индекс резистентности в пуповинных артериях 1.12 ± 0.47 и 0.81 ± 0.18 соответственно ($p < 0.0005$). Что касается показателей средней мозговой артерии плода, то отмечается незначительное снижение пульсационной скорости и повышение пульсационного индекса. Так пульсационный индекс в средней мозговой артерии в основной группе 1.52 ± 0.48 , в контрольной - 1.44 ± 0.36 ($p > 0.44$), а пульсационная скорость $47.0 \text{ см/с} \pm 10.9 \text{ см/с}$ и $54.0 \text{ см/с} \pm 18 \text{ см/с}$ соответственно ($p > 0.07$).

Таблица 20 - Параметры ультразвуковой доплерометрии

	Основная группа	Контрольная группа	p
Пульсационный индекс правой маточной артерии	1.16±0.58	0.80±0.28	<0.002
Пульсационный индекс левой маточной артерии	1.15±0.54	0.86±0.32	<0.007
Индекс резистентности правой маточной артерии	0.55±0.15	0.52±0.13	>0.44
Индекс резистентности левой маточной артерии	0.55 ±0.14	0.55±0.15	>0.58
Пульсационный индекс в пуповинных артериях	1.15±0.48	0.84±0.18	<0.006
Индекс резистентности в пуповинных артериях	1.12±0.47	0.81±0.18	<0.0005
Пульсационный индекс в средней мозговой артерии	1.52±0.48	1.44±0.36	>0.44
Пульсационная скорость (см/с)	47.0±10.9	54.0±18	>0.07
Церебро–плацентарное отношение	0,9±0,8	1,9±0,9	<0.0005

При расчёте церебро–плацентраного отношения (ЦПО) в основной группе отмечалось значимое снижение менее 5 перцентиля, 0,9±0,8, а в контрольной группе данное значение укладывалось в пределы нормы 1,9±0,9 ($p<0.0005$).

Итак, при анализе лабораторно-инструментальных данных были выявлены следующие закономерности:

- в группе пациенток, перенесших отслойку плаценты, был выше уровень лейкоцитов ($p < 0.001$). и ниже уровень тромбоцитов ($p < 0.005$) относительно контрольной группы;

- значимо выше был уровень белка ($p < 0.0003$), глюкозы ($p < 0.005$) и кетонов ($p < 0.03$) в моче;

- в рамках биохимического анализа крови было выявлено, что в основной группе значимо выше уровень холестерина ($p < 0.0001$), билирубина ($p < 0.04$), АЛТ ($p < 0.0001$), АСТ ($p < 0.0001$), ГГТП ($p < 0.0001$), ЛДГ ($p < 0.0001$);

- по данным гемостазиограммы отмечается более выраженная гиперкоагуляция, которая проявляется значимым повышением уровня РФМК ($p < 0.0001$) и D-димеров ($p < 0.0001$) у беременных с ПОНРП в анамнезе;

- в основной группе уровень ТТГ значимо выше ($p < 0.0001$);

- по данным фетометрии в основной группе достоверно ниже копчико – теменной размер и бипариетальный размер плода ($p < 0.0005$);

- в основной группе ультразвуковые признаки диабетической фетопатии встречаются значимо чаще и от второго триместра к третьему отмечается тенденция к росту (второй скрининг - $p < 0.03$, третий скрининг - $p < 0.05$);

- при оценке ультразвуковых дескрипторов диабетической фетопатии наиболее часто встречается макросомия плода в рамках 95 перцентиля и выше, увеличение толщины подкожно – жировой клетчатки на уровне шеи, груди и живота плода, буккального индекса, гепатомегалия и кардиомиопатия плода;

- плацента чаще располагается по передней стенке матки в обеих группах;

- часто в основной группе имеется ультразвуковая картина неоднородности плаценты, при этом частота увеличивается от второго триметра к третьему (второй скрининг - $p < 0.002$, третий скрининг - $p < 0.00001$);

- ИАЖ в основной группе меньше (третий скрининг - $p < 0.00001$), чем в контрольной, чаще отмечается наличие взвеси в околоплодных водах в основной

группе (второй скрининг - $p < 0.02$, третий скрининг - $p < 0.00001$). Данные показатели усугубляются по мере роста срока гестации;

- в основной группе значимо выше, чем в контрольной группе, оказались пульсационный индекс правой и левой маточной артерии ($p < 0.002$, $p < 0.007$), пульсационный индекс ($p < 0.006$) и индекс резистентности в пуповинных артериях ($p < 0.0005$);

- ЦПО в основной группе менее 5 перцентиля, а в контрольной группе данное значение укладывалось в пределы нормы ($p < 0.0005$).

3.4 Перинатальные исходы

При исследовании перинатальных исходов был ожидаем выраженный перекося, поскольку отслойка плаценты одно из самых грозных осложнений гестации, часто приводит к рождению глубоко недоношенных детей. Срок беременности на момент родоразрешения в основной группе составил 32.5 ± 4.3 , а в контрольной 39 ± 1.6 ($p < 0.0001$).

В группе рожениц с ПОНРП рост новорожденных оказался значимо ($Z = 5.0$, $p < 0.00001$) меньше, чем в группе без ПОНРП – $Me = 45$ см ($Q1 = 39$ см, $Q3 = 50.2$ см против $Me = 51$ см ($Q1 = 39$ см, $Q3 = 50.2$ см, соответственно. При это, как видно на рисунке 7, в группе с ПОНРП имел место чрезвычайно широкий межиндивидуальный разброс роста новорожденных – от минимальных 24 см до 54 см, т.е. с разницей в 30 см. В группе без ПОНРП даже минимальный размер роста составлял 43 см, а различие между минимальным и максимальным ростом составила всего 11 см (от минимальных 43 см до 54 см), т.е. практически втрое меньше.

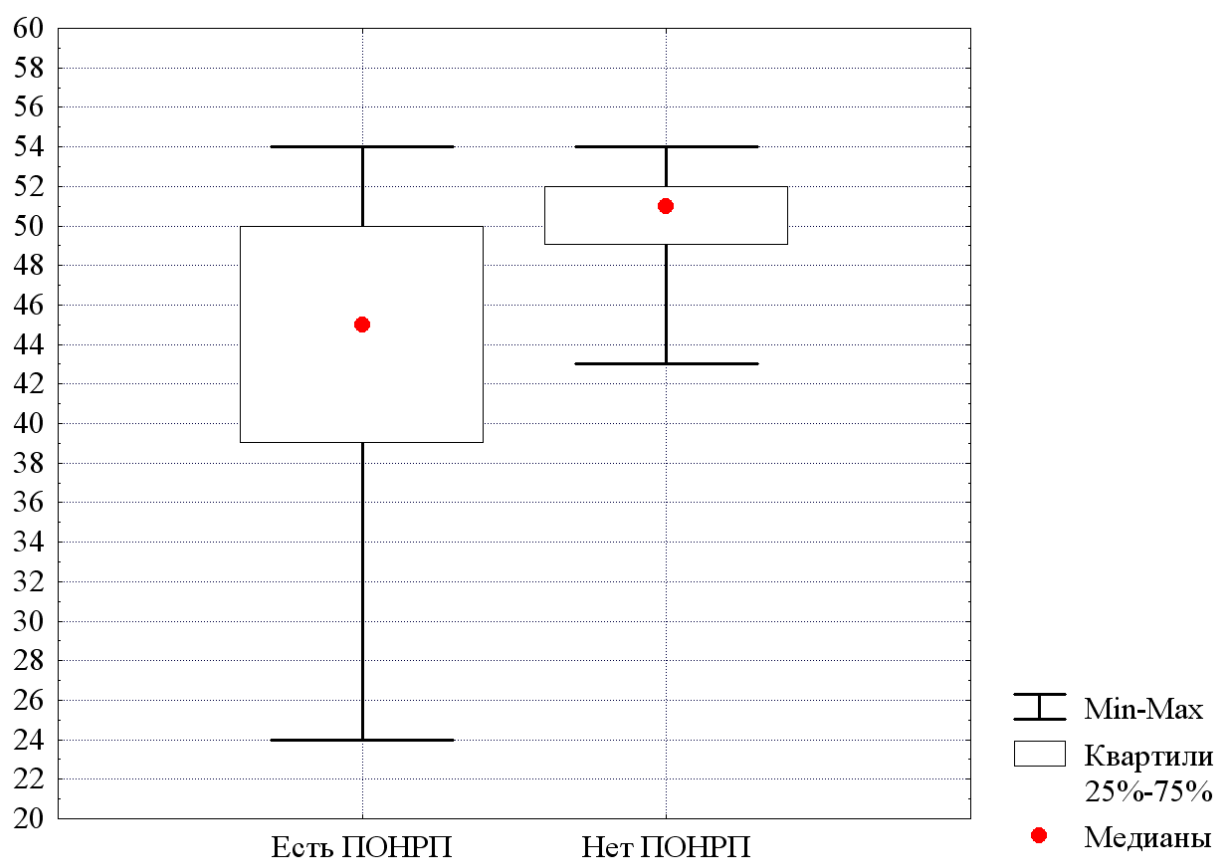


Рисунок 7 - Рост новорожденных в группах рожениц с ПОНРП и без ПОНРП.

По оси абсцисс группы рожениц. По оси ординат рост новорожденных в см.

В принципе тоже самое имело место в отношении массы тела новорожденных (Рисунок 8). Уровень массы тела новорожденных в группе с ПОНРП также оказался значимо ($Z=5.2$, $p<<0.0001$) меньше, чем в группе без ПОНРП – $Me=2297$ гр. ($Q1=1490$ гр., $Q3=2890$ гр.) против $Me=3320$ гр. ($Q1=2900$ гр., $Q3=3630$ гр.). При этом на рисунке 8 хорошо видно, что в группе с ПОНРП так и в случае с ростом имел место чрезвычайно широкий разброс веса новорожденных – почти три килограмма (от минимальных 480 гр. до 4300 гр.). В группе без ПОНРП разрыв между максимальным и минимальным весом тоже составлял около двух килограмм (от минимальных 2030 гр. до 4210 гр.), однако основная масса (75%) всех значений в этой группе находилась в области 2900 гр. и выше, а в группе в ПОНРП 75% в области менее 2900 гр.

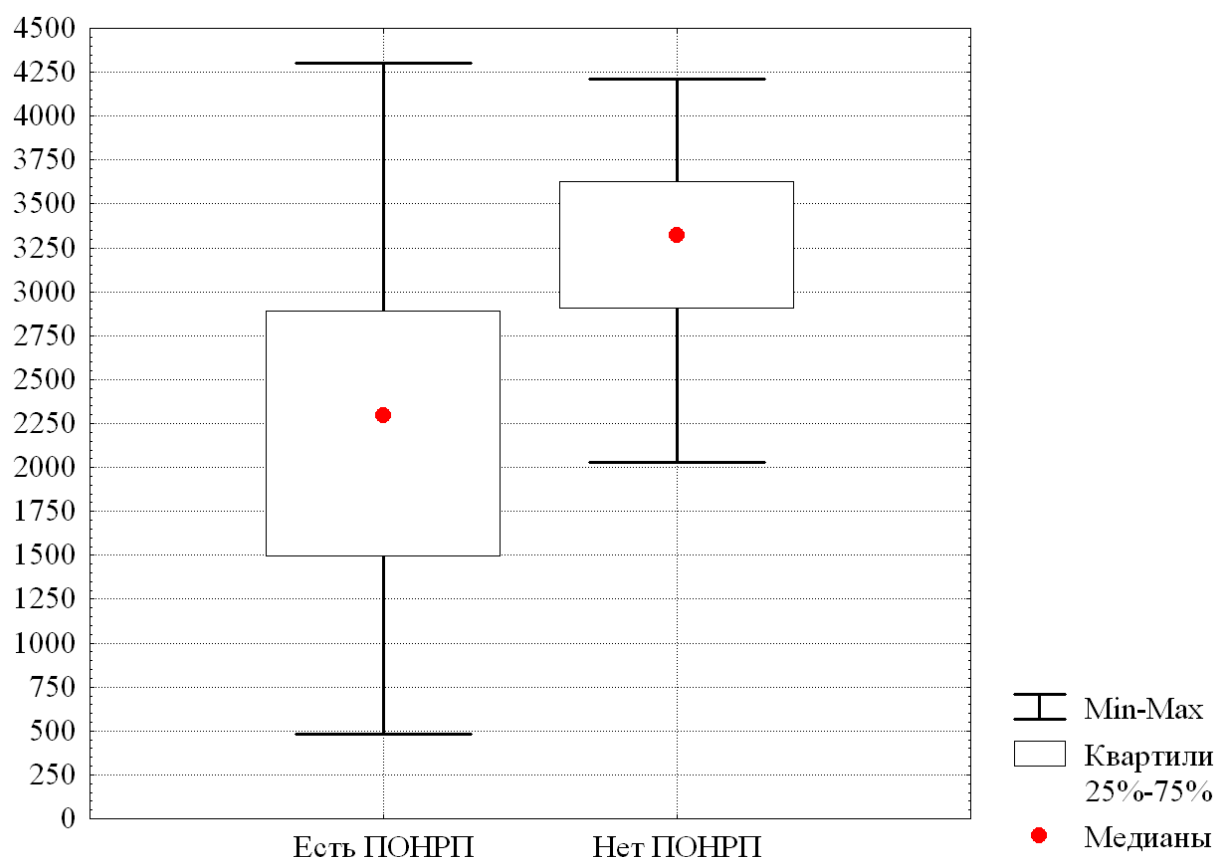


Рисунок 8 – Масса тела новорожденных в группах рожениц с ПОНРП и без ПОНРП.

По оси абсцисс группы рожениц. По оси ординат вес новорожденных в гр.

Аналогичная ситуация имела место при сравнении групп по показателям шкалы Апгар. Уровень оценок по шкале Апгар на первой минуте в контрольной группе оказался значимо ($Z=7.7$, $p<<0.0001$) выше, чем в основной группе – $Me=8$ баллов ($Q1=6$ баллов, $Q3=8$ баллов) против $Me=5$ баллов ($Q1=0$ баллов, $Q3=7$ баллов). При этом, как видно на рисунке 9, в группе с ПОНРП межиндивидуальные различия по шкале Апгар кратно выше, чем в группе без ПОНРП – 7 баллов, против 2. При этом в группе с ПОНРП в 25% случаев ($Q1$) имеют место оценка на первой минуте в 0 баллов, то есть гибель плода.

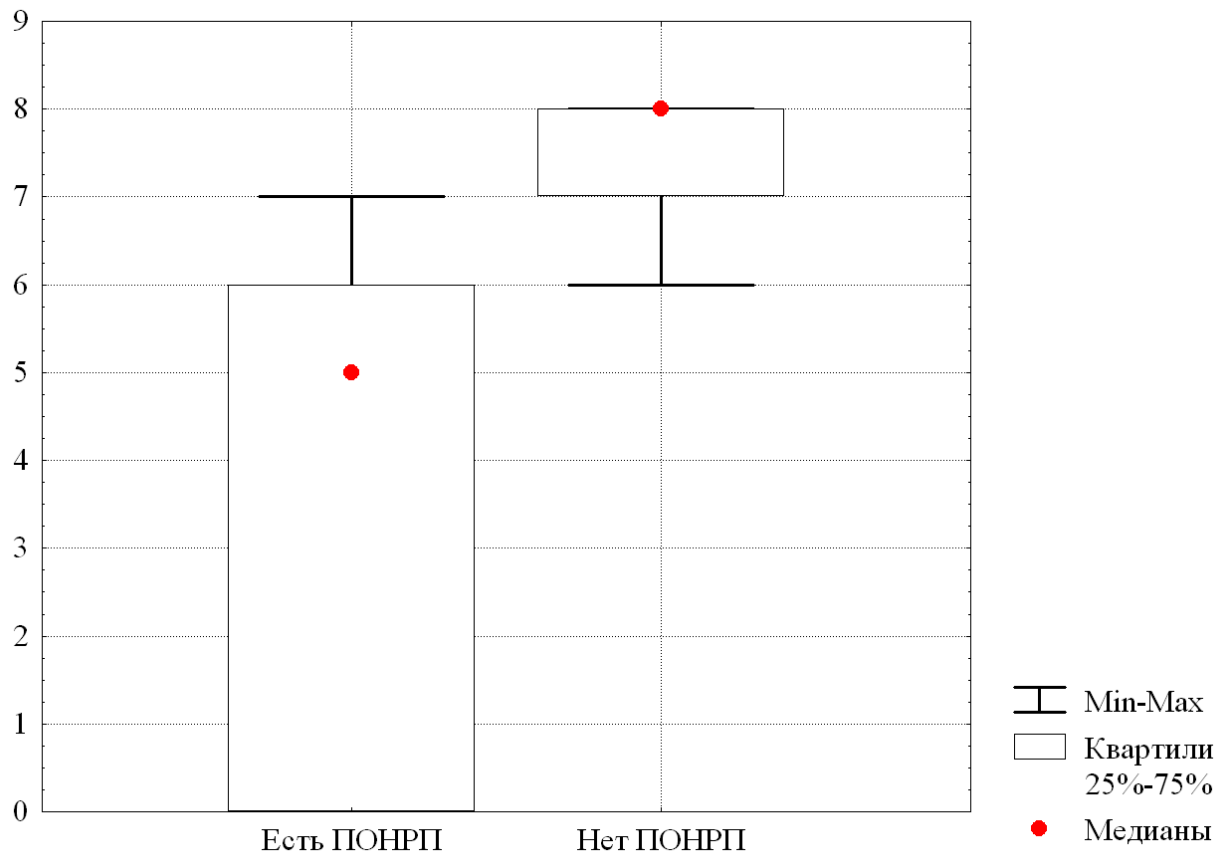


Рисунок 9 - Оценка по шкале Апгар на первой минуте в группах рожениц с ПОНРП и без ПОНРП.

По оси абсцисс группы рожениц. По оси ординат баллы шкалы Апгар.

Практически то же самое имело место для оценок по шкале Апгар на пятой минуте. Уровень баллов по данной шкале в группе без ПОНРП также был значимо ($Z=7.3$, $p<<0.0001$) выше, чем в группе с ПОНРП – $Me=9$ баллов ($Q1=7$ баллов, $Q3=9$ баллов) против $Me=6$ баллов ($Q1=0$ баллов, $Q3=7$ баллов). При этом на рисунке 10 также хорошо видно, что внутригрупповая вариабельность баллов по дано шкале в группе ПОНРП кратно выше, чем в группе без ПОНРП.

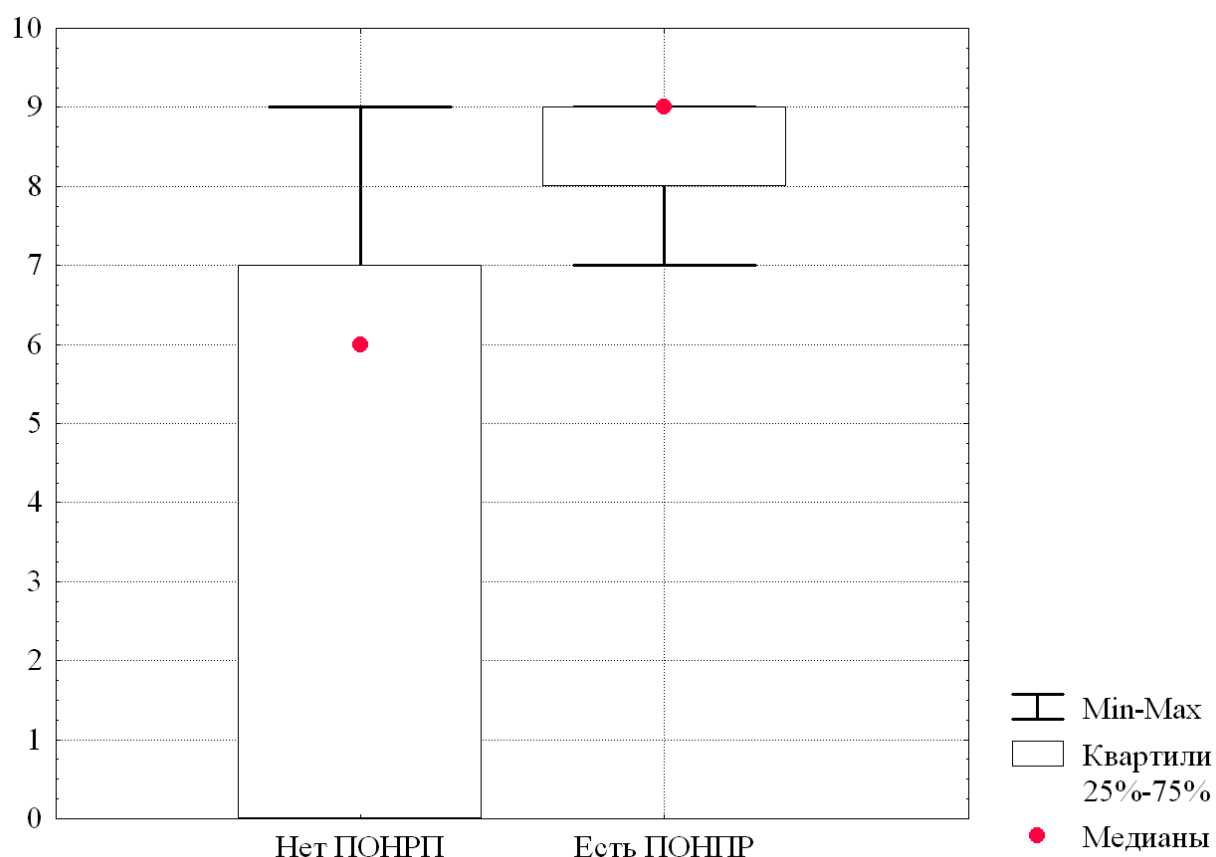


Рисунок 10 - Оценка по шкале Апгар на пятой минуте в группах рожениц с ПОНРП и без ПОНРП.

По оси абсцисс группы рожениц. По оси ординат баллы шкалы Апгар.

В таблице 21 отображены основные перинатальные исходы. В 28,3% случаев преждевременная отслойка плаценты приводит к антенатальной гибели плода, в контрольной группе данного исхода зарегистрировано не было. Интранатальной гибели плода не было констатировано ни в одной группе.

Таблица 21 – Перинатальные исходы в основной и контрольной группах

	Основная группа	Контрольная группа	p
Антенатальная гибель плода	28.3%	0%	<0.0005
Интранатальная гибель плода	-	-	

Продолжение таблицы 21

	Основная группа	Контрольная группа	p
Лечение новорожденных в реанимации	82.3%	4.9%	$<<0.0001$
Лечение новорожденных в отделении патологии	70.6%	7.5%	$<<0.0001$

В основной группе в 82,3% случаев состояние новорожденного требует лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, а 70,6% нуждаются в переводе в отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, в сравнении с контрольной группой 4,9% и 7,5% соответственно ($p<<0.0001$).

В основной группе в 100% случаев родоразрешение было абдоминальным путем в экстренном порядке, в сравнение с контрольной группой, где операция кесарево сечение была выполнена по различным показаниям в 41,5% случаев ($p<<0.0001$). Важно отметить, что в основной группе был зарегистрирован один случай продукции родов мифепристоном, который представляет собой синтетическое стероидное антипрогестагенное лекарственное средство.

Хоть и незначительные, но имеются различия в технике операции кесарево сечение в разных группах, наглядно представлено на рисунке 11.

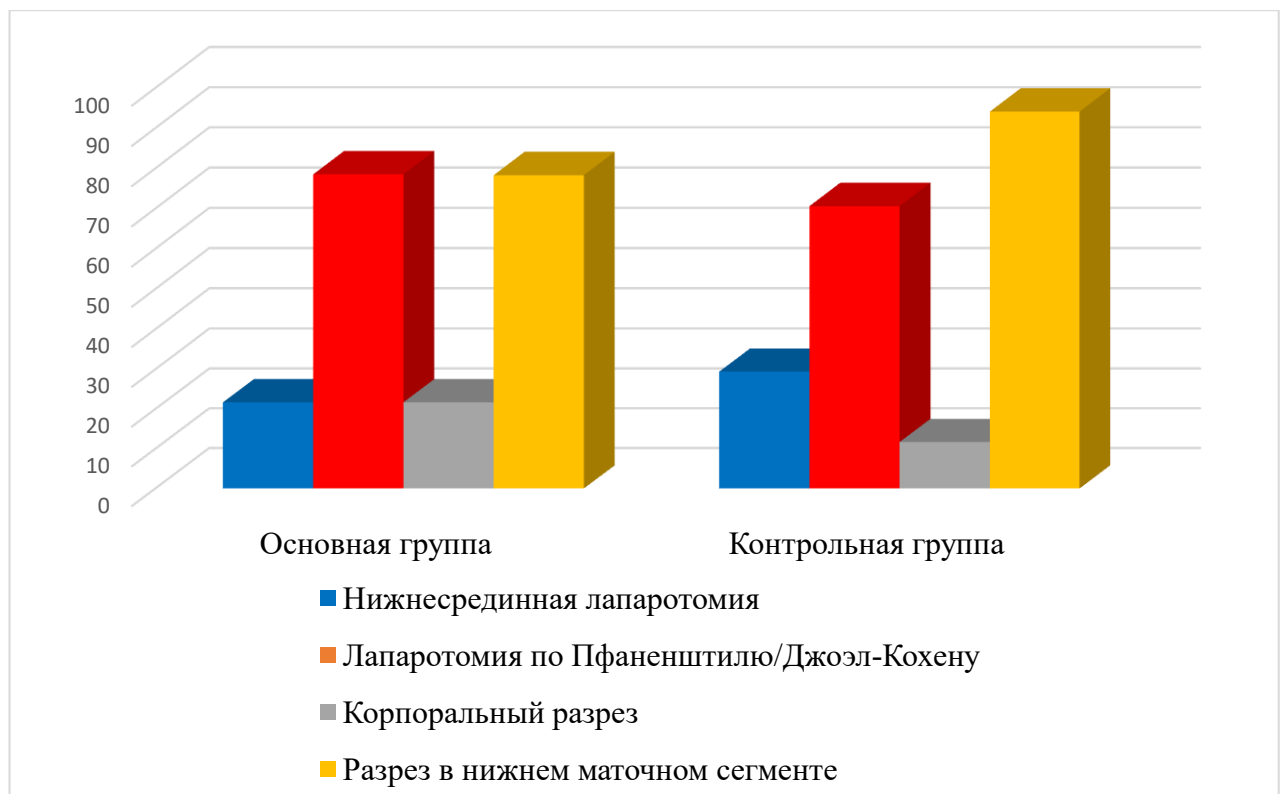


Рисунок 11 – Соотношение операционного доступа и разреза на матке в основной и контрольной группах.

Так, в основной группе частота выбора нижнесрединной лапаротомии в качестве операционного доступа парадоксально ниже и составляет 21.7%, против контрольной, где этот показатель равен 29.4% ($p>0.56$). Мы связываем это с тем, что в подавляющем большинстве, показанием для абдоминального родоразрешения в контрольной группе является рубец на матке, поэтому хирург вынужден выбрать тот доступ, который был предпочтён ранее. Лапаротомия по Пфаненштилю или Джозел-Кохену в основной группе встречалась в 78.5% случаев, а в контрольной - 70.6% ($p>0.51$). Что касается непосредственно разреза на матке, то в подавляющем большинстве кесарево сечение выполнялось в нижнем маточном сегменте или его проекции на более ранних сроках в обеих группах. Однако корпоральное кесарево сечение в основной группе встречалось несколько чаще, хоть и незначительно. В основной группе корпоральное кесарево сечение составляет 21.7%, в контрольной 11.7% ($p>0.37$), кесарево сечение в нижнем сегменте или его проекции 78.3% и 94.1% соответственно ($p>0.14$).

Преждевременная отслойка плаценты, как правило, сопровождается кровотечениями различной степени тяжести. Так, кровопотеря во время родов в основной группе составила $1172.4 \text{ мл} \pm 664.5 \text{ мл}$, в сравнении с контрольной - $303,4 \text{ мл} \pm 125,6 \text{ мл}$ ($p < 0.0001$). При этом в 15% случаев в основной группе проводилась реинфузия отмытых эритроцитов при помощи аппарата для аутоотрансфузии крови Cell Saver Elite, (Haemonetics Corporation, США). Из консервативных способов остановки кровотечения использовались – компрессионные швы в различных вариациях, управляемая баллонная маточная тампонада однокатетерным акушерским катетером Жуковского, перевязка маточных сосудов.

На рисунке 12 изображена структура ПОНРП по степени тяжести, в данном случае степень тяжести зависит от площади отслойки. В 67% случаев происходит отслойка только части плаценты, так называемая, субтотальная отслойка.

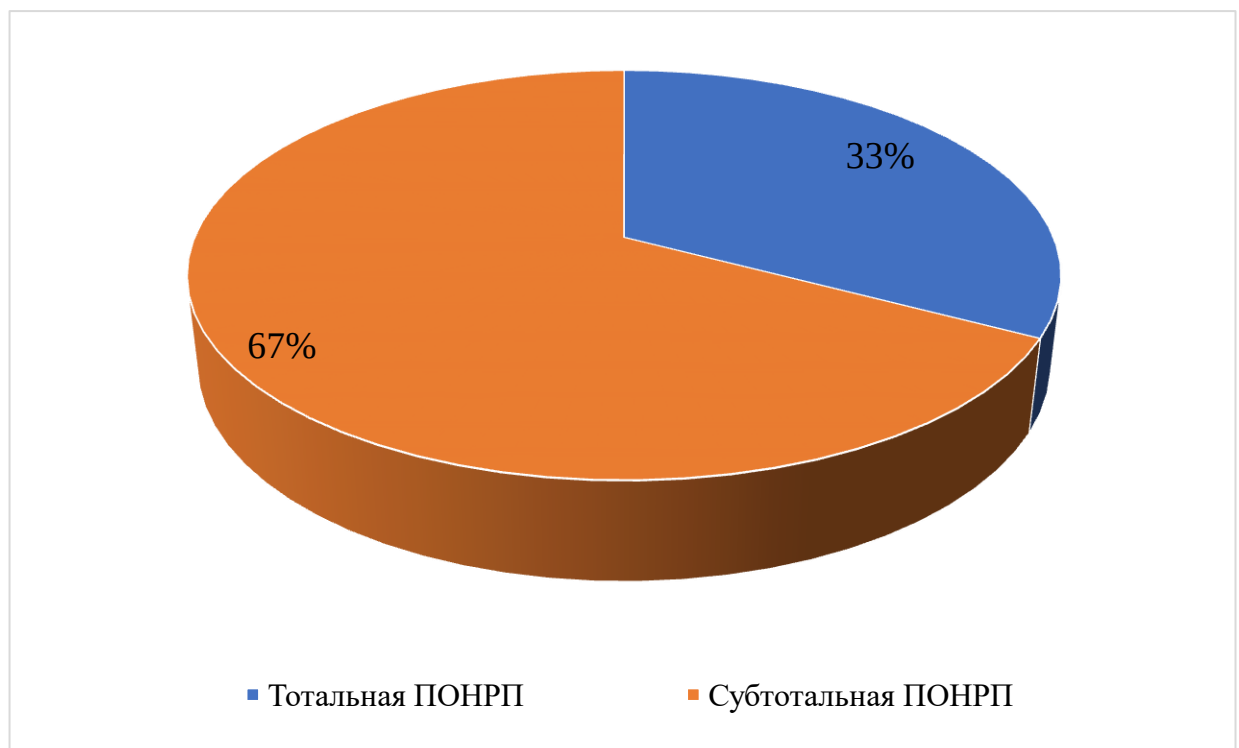


Рисунок 12 – Структура ПОНРП в зависимости от степени тяжести.

И 33% приходится на тотальную отслойку плаценты, когда имеет место отделение всей поверхности плаценты от стенки матки. В 17,4% была

зафиксирована маточно – плацентарная апоплексия – матка Кювелера, что привело к необходимости проведения органоуносящей операции, экстирпации матки в 17,4% случаев.

Если говорить об исходах для матери, то в основной группе, как говорилось выше, 17,4% женщин потеряли репродуктивную функцию ввиду экстирпации матки, 21,7 % женщин нуждались в респираторной поддержке – искусственной вентиляции легких, 4,3% - в проведении гемодиализа ввиду развития острой почечной недостаточности и 2,1% - один случай, когда была применима экстракорпоральная мембранная оксигенация ввиду респираторного дистресс – синдрома. Важно отметить, что все исходы были относительно благоприятные, поскольку ни в одной из групп не было зарегистрировано материнской смертности, хотя в 89% случаев ПОНРП расценивалась как критическое акушерское состояние и 56,5% - как состояние «near – miss».

Таким образом, на основании проведенного исследования у женщин, перенесенных отслойку плаценты, были следующие перинатальные исходы:

- срок беременности на момент родоразрешения составил 32.5 ± 4.3 ($p < 0.0001$);
- более низкая масса тела ($Z=5.0$, $p < 0.00001$) и рост ($Z=5.2$, $p < 0.00001$) у новорожденных;
- более низкие оценки по шкале Апгар на первой ($Z=7.7$, $p < 0.0001$) и пятой ($Z=7.3$, $p < 0.0001$) минуте;
- в 28,3% случаев – антенатальная гибель плода ($p < 0.0005$), часто новорожденным необходима реанимационная помощь ($p < 0.0001$) и последующее лечение отделении патологии новорожденных ($p < 0.0001$);
- при ПОНРП родоразрешение только абдоминальным путем ($p < 0.0001$);
- в группе пациенток с ПОНРП в разы выше уровень кровопотери ($p < 0.0001$);
- чаще происходит субтотальная отслойка плаценты, чем тотальная;
- все случаи маточно – плацентарной апоплексии завершились экстирпацией матки.

3.5 Исследование показателей инсулинорезистентности

Вторым этапом исследования было обследование женщин основной и контрольной группы на наличие инсулинорезистентности на 2-3 сутки послеродового периода.

Согласно данным ВОЗ, инсулинорезистентность – это нарушение адекватной восприимчивости клеток организма к инсулину, а поскольку инсулин является ключом для проникновения глюкозы в клетку, данное состояние приводит к повышенной концентрации инсулина в плазме крови по сравнению с физиологическими значениями для имеющейся концентрации глюкозы. Инсулинорезистентность имеет фенотипические проявления. К визуальным проявлениям инсулинорезистентности относились негроидный акантоз и папилломатозные разрастания. Негроидный акантоз в основной группе встречался примерно в шесть раз чаще, чем в контрольной – 32.6% против 5% ($p<0.002$). Практически тоже самое имело место в отношении папилломатозных разрастаний – 30.4% в основной группе, против 5.6% в контрольной ($p<0.004$).

Мы исследовали уровень гликированного гемоглобина, инсулина и глюкозы. На основании двух последних показателей, был рассчитан индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.

Как видно из данных, приведенных в таблице 22, в основной группе наблюдаются более высокие уровни инсулина и глюкозы, что приводит к более высокому индексу инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой. Уровень гликированного гемоглобина также выше в основной группе относительно контрольной.

Таблица 22 – Показатели инсулинорезистентности

	Основная группа	Контрольная группа	p
Гликированный гемоглобин (%)	Me=5 (Q1=4.9, Q3=6.8)	Me=4.5 (Q1=4.2, Q3=5)	<0.00001
Инсулин (мкЕД/мл)	Me=9 (Q1=7, Q3=25)	Me=7 (Q1=6, Q3=8)	<0.0007

Продолжение таблицы 22

	Основная группа	Контрольная группа	p
Глюкоза (ммоль/л)	Me=5.1 (Q1=4.9, Q3=7)	Me=4.7 (Q1=4.2, Q3=5)	<0.00003
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	Me=2.1 (Q1=1.5, Q3=7.8)	Me=1.4 (Q1=1.2, Q3=1.7)	<0.00004

На основании исследования показателей инсулинорезистентности у женщин с ПОНРП в анамнезе были выявлены следующие особенности:

- чаще встречаются визуальные проявления инсулинорезистентности($p<0.002$, $p<0.004$);
- выше уровень гликированного гемоглобина ($p<0.00001$);
- выше уровень индекса инсулинорезистентности($p<0.00004$).

3.6 Корреляционные взаимосвязи

Поскольку степень тяжести отслойки нормально расположенной плаценты имела вид номинальной переменной в двух категориальных состояниях («субтотальная» или «тотальная») для оценки ее связи с интересующими нас иными переменными использовался коэффициент корреляции Фишера (ϕ) для номинальных признаков. Если эти переменные не были номинальными, то их превращали в таковые, разделяя их значения на «больше некоего порога» или «меньше некоего порога», фактически верхнего уровня их нормативного значения. Рассматривались данные, полученные на 30 пациентках с субтотальной отслойкой и 16 с тотальной отслойкой. Расчеты производились для оценки связи со следующими переменными:

1. Сроки родоразрешения («больше 37 недель» или «до 37 недель»).
2. Расположение плаценты («задняя стенка» или «передняя стенка»).
3. Структура плаценты («однородная» или «неоднородная»).

4. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR («больше 2.7» или «от 2.7 и менее»).

5. Индекс массы тела («больше 25» или «меньше 25»).

6. Тяжесть преэклампсии («умеренная» или «тяжелая»).

7. Формирование «матки Кювелера» («нет» или «да»).

Из семи коэффициентов корреляции существенными (>0.3) и значимыми оказались два.

Связь между тяжестью отслойки и формированием матки Кювелера оказалась на уровне средней силы – $\phi=0.50$ ($p<0.0006$). Как видно на рисунке 13, такая корреляция обусловлена хорошо выраженной неравномерностью распределения частот сочетания категорий тяжести отслойки и формирования матки Кювелера: при тотальной отслойке матка Кювелера формируется более чем в семь раз чаще, чем при субтотальной – в 15.2% случаев против 2.2%. Кроме того, при субтотальной отслойке матка Кювелера не формируется в подавляющем большинстве случаев – 63% против 2.2% случаев ее формирования. Однако, как видно, при тотальной отслойке частота формирования или не формирования матки Кювелера примерно одинакова (15.2% и 19.6% соответственно), вследствие чего корреляция этих событий не достигает уровня «сильной» (>0.7).

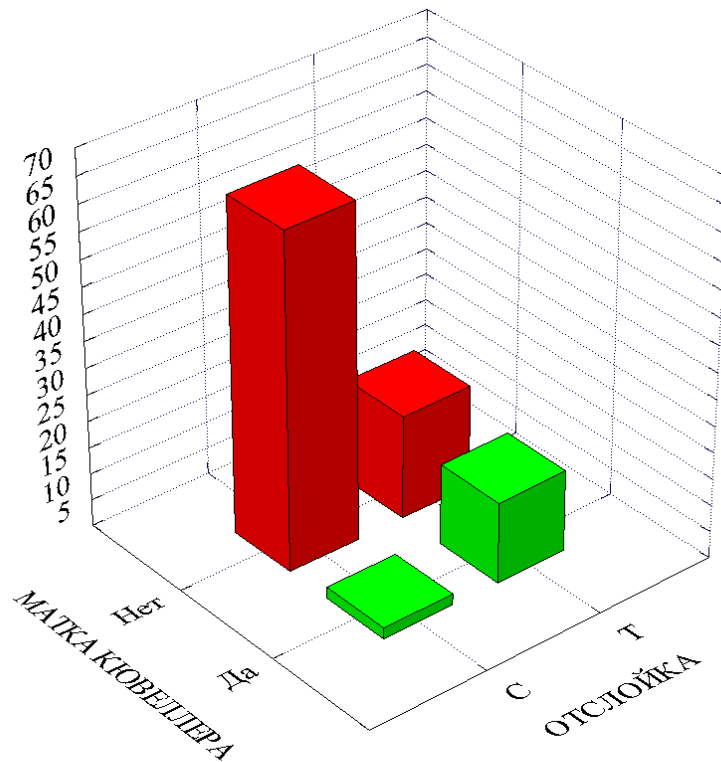


Рисунок 13 - Связь между тяжестью отслойки (субтотальная – «С» или тотальная – «Т») и формированием или не формированием матки Кювелера.

По оси ординат относительная частота (в % от общего числа случаев) встречаемости данного сочетания категорий.

Существенно слабее, на границе с «малозначными» связями, оказалась корреляция тяжести отслойки и уровня индекса инсулинорезистентности НОМА-IR – $\phi=0.32$ ($p<0.04$). Как видно на рисунке 14, неравномерность распределения относительных частот совпадения категорий в этом случае выражена менее рельефно. Тем не менее, хорошо заметно, что при НОМА-IR в области нормативных значений (≤ 2.7) субтотальная отслойка встречается более, чем втрое чаще, чем тотальная (45.6% против 13%). Однако при повышенном индексе НОМА-IR (>2.7) частота возникновения субтотальной и тотальной отслойки почти одинакова (19.7% и 21.7% соответственно).

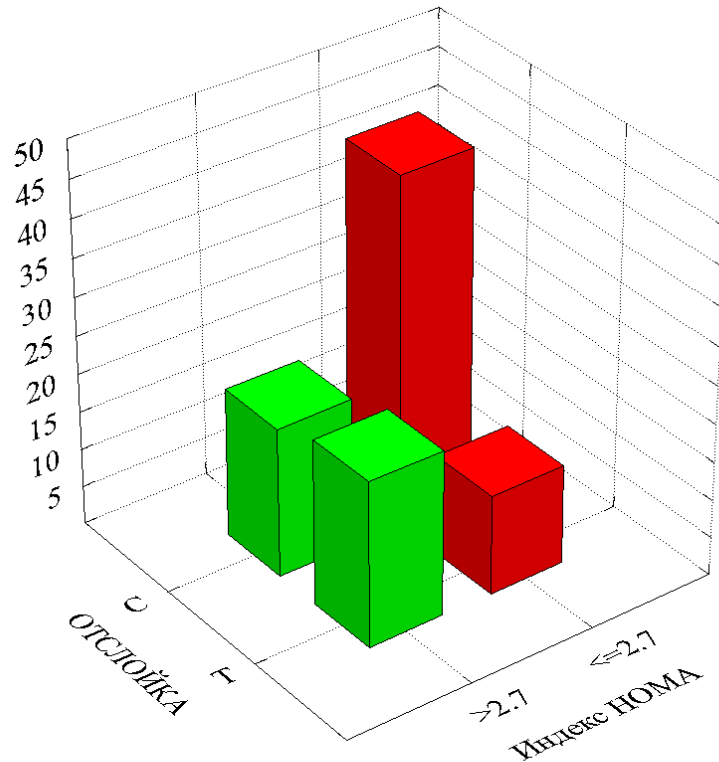


Рисунок 14 - Связь между тяжестью отслойки (субтотальная – «С» или тотальная – «Т») и уровнем индекса инсулинорезистентности НОМА.

По оси ординат относительная частота (в % от общего числа случаев) встречаемости данного сочетания категорий.

Важно отметить, что связи между тяжестью отслойки и индексом массы тела не выявлено $\phi=0.24$ ($p>0.09$).

Кроме того, была произведена оценка степени связи между индексом НОМА и формированием матки Кювелера. Эта корреляция оказалась слабой и малозначной – $\phi=0.28$ ($p<0.04$), следовательно, инсулинорезистентность не приводит к формированию матки Кювелера.

Все прочие корреляции для тяжести отслойки оказались малозначными (<0.3) и незначимыми. Так, тяжесть ПОНРП не зависит от срока гестации $\phi=0.08$ ($p>0.54$), от расположения плаценты (передняя или задняя стенка матки) $\phi=0.05$ ($p>0.73$), от ультразвуковой картины структуры плаценты $\phi=0.26$ ($p>0.11$). К тому же анализ показал, что тяжесть ПОНРП не коррелирует с тяжестью преэклампсии

$\phi=0.17$ ($p>0.53$), то есть даже на фоне умеренной преэклампсии может произойти тотальная ПОНРП.

Таким образом, при изучении корреляции тяжести отслойки плаценты с различными параметрами было выявлено следующее:

- при тотальной отслойке матка Кювелера формируется более чем в семь раз чаще, чем при субтотальной, а при субтотальной отслойке матка Кювелера не формируется в подавляющем большинстве случаев;

- что при НОМА-IR в области нормативных значений (≤ 2.7) субтотальная отслойка встречается более, чем втрое чаще, чем тотальная, при повышенном индексе НОМА-IR (>2.7) частота возникновения субтотальной и тотальной отслойки почти одинакова.

ГЛАВА 4 ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

4.1 Прогностическая шкала риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Приоритетной задачей нашего исследования было создание прогностической шкалы риска развития ПОНРП на основании выявленных предикторов. С этой целью на основной группе из 46 пациенток с уже свершившейся отслойкой и контрольной группе из 41 пациентки без отслойки было проведено обследование по 169 параметрам, отражающим самые различные аспекты состояния рожениц.

Для этих параметров с помощью критерия χ^2 Пирсона и коэффициента корреляции Фишера (ϕ) осуществлялась оценка значимости и степени связи встречаемости состояний или градаций признака, который мог бы рассматриваться в качестве «фактора риска», и наличия или отсутствия отслойки плаценты. С наличием или отсутствием ПОНРП значимо и достаточно тесно связанными ($\phi > 0.35$) для построения прогностических таблиц оказались 16 параметров. Для них осуществлялся расчет «отношения шансов» (Odds Ratio - OR) и его 95% доверительных границ, а также расчет диагностических коэффициентов для наличия фактора риска (ДК+) и его отсутствия (ДК-). Далее использовался метод последовательного анализа Вальда. Построение базы данных и необходимые математико-статистические расчеты осуществлялись в модулях программного пакета Statistica 10. Ниже приведены отобранные параметры, расположенные по убыванию степени связи их с наличием или отсутствием отслойки.

1. Ретрохориальная гематома: есть. $\phi = 0,73$, $\chi^2 = 55$, $p < 0.00001$. OR=113 (14÷917). ДК+=+6, ДК-= -9

2. D-димеры: больше или меньше 3.1. $\phi=0.67$. $\chi^2=39$, $p<<0.00001$. OR=25(8÷79). ДК+=+6, ДК-= -8.
3. Холестерин: больше или меньше 5.8. $\phi=0,66$. $\chi^2=41$, $p<<0.00001$. OR=25 (8÷79). ДК+=+7, ДК-= -7.
4. Угроза преждевременных родов: есть. $\phi=0.63$, $\chi^2=42$, $p<<0.00001$, OR=68 (86÷542). ДК+=+5, ДК-= -13.
5. Церебро – плацентарное отношение 5 перцентиль и менее: есть $\phi=0.56$, $\chi^2=23$, $p<0.00001$. OR=18 (4.5÷72). ДК+=+5, ДК-= -7.
6. Повышение пульсационного индекса в маточных артериях до 95 перцентиль и выше в рамках первого ультразвукового скрининга: есть. $\phi=0,54$. , $\chi^2=29$, $p<0.00001$. OR=16 (5÷52). ДК+=+5, ДК-= -7.
7. Белок в моче больше 0,3 г/л. $\phi=0.46$. $\chi^2=20$, $p<0.00001$. OR=9.4 (3÷28). ДК+=+4, ДК-= -6.
8. Риск преэклампсии: есть. $\phi=0,45$. $\chi^2=19$, $p<0.00002$ OR=10 (3÷33). ДК+=+4, ДК-= -6.
9. Глюкоза в крови: больше или меньше 5 $\phi=0,42$. $\chi^2=17$, $p<0.0001$. OR=7.8 (2.6÷23.6). ДК+=+3, ДК-= -5.
10. Пульсационный индекс в пуповинных артериях 95 перцентиль и более: есть. $\phi=0.40$. $\chi^2=11.4$, $p<0.0008$. OR=5.8 (2.÷17). ДК+=+4, ДК-= -3.
11. Критическое плацентарные нарушения : есть. $\phi=0.40$. $\chi^2=15$, $p<0.0002$. OR=9 (2.5.÷34). ДК+=+3, ДК-= -6.
12. Ассоциированный с беременностью протеин-А (РАРР-А): снижение. $\phi=0,39$. $\chi^2=15$, $p<0.0001$. OR=10 (3.÷188). ДК+=+3, ДК-= -9.
13. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ): повышение. $\phi=0.37$. $\chi^2=13$, $p<0.0003$. OR=10 (2.2.÷49). ДК+=+4, ДК-= -7.
14. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR): больше 2,7: $\phi=0.36$. $\chi^2=12$, $p<0.0006$. OR=6.5 (2.÷21). ДК+=+3, ДК-= -5.
15. Лейкоциты крови: больше $12 \cdot 10^9/\text{л}$. $\phi=0,36$. $\chi^2=12$, $p<0.0005$. OR=6 (2.÷18). ДК+=+3, ДК-= -5.

16. Негроидный акантоз: есть . $\phi=0.35$. $\chi^2=12$, $p<0.0006$. OR=9.4 (2.0÷44).
ДК+=+3, ДК-= -7

Для удобства данные показатели были распределены по блокам и каждому предиктору присваивался следующие диагностические коэффициенты свой диагностический коэффициент.

1. Анамнестические данные течения настоящей беременности

Ретрохориальная гематома на ранних сроках в данную беременность:

- Наличие оценивают как ДК +6;
- Отсутствие – ДК -9.

Угроза преждевременных родов в анамнезе в данную беременность:

- Наличие оценивают как ДК +5;
- Отсутствие – ДК -13.

Повышение пульсационного индекса в маточных артериях до 95 процентиля и выше по данным доплеррометрии в рамках пренатального ультразвукового скрининга I триместра беременности:

- Наличие оценивают как ДК +5;
- Отсутствие – ДК -7.

2. Данные пренатального биохимического скрининга I триместра беременности:

Снижение уровня ассоциированного с беременностью протеина-А (РАРР-А) относительно нормы для данного срока гестации:

- Наличие оценивают как ДК +3;
- Отсутствие – ДК -9.

Повышение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) относительно нормы для данного срока гестации:

- Наличие оценивают как ДК +4;
- Отсутствие – ДК -7.

Наличие риска развития преэклампсии, рассчитанного на сроке 8-14 недель, с помощью программы ASTRAIA, разработанной Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation – FMF):

- Наличие оценивают как ДК +4;
- Отсутствие – ДК -6.

3. Лабораторные данные

- Уровень D-димеров в крови 3,1 мкг/мл и более оценивают как ДК +6;
- Уровень D-димеров в крови 3,0 мкг/мл и менее – ДК -8.
- Уровень холестерина в крови 5,8 ммоль/л и более оценивают как ДК +7;
- Уровень холестерина в крови 5,7 ммоль/л и менее – ДК -7.
- Уровень белка в моче 0,3 г/л и более оценивают как ДК +4;
- Уровень белка в моче 0,29 г/л и менее – ДК -6.
- Уровень лейкоцитов в крови $12 \cdot 10^9/\text{л}$ и более оценивают как ДК +3;
- Уровень лейкоцитов в крови $11,9 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее – ДК -5.
- Уровень глюкозы крови 5 ммоль/л и более оценивают как ДК +3;
- Уровень глюкозы крови 4,9 ммоль/л и менее – ДК -5.

4. Данные ультразвуковой доплерометрии:

Церебро–плацентарное отношение, рассчитанное как отношение индекса периферической сосудистой резистентности в средней мозговой артерии плода к таковому в пуповинной артерии:

- Показатель 5 перцентиль и менее оценивают как ДК +5;
- Показатель более 5 перцентиль – ДК -7.

Пульсационный индекс в пуповинных артериях:

- Показатель 95 перцентиль и более оценивают как ДК +4;
- Показатель менее 95 перцентиль – ДК -3.

Критические плацентарные нарушения: нулевой или реверсный диастолический кровоток в пуповинных артериях:

- Наличие оценивают как ДК +3;
- Отсутствие – ДК -6.

5. Показатель инсулинорезистентности:

Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR:

- Показатель 2,7 и более оценивают как ДК +3;
- Показатель 2,69 и менее – ДК -5.

Определяют у беременной наличие негроидного акантоза, как фенотипическое проявление инсулинорезистентности:

- Наличие оценивают как ДК +3;
- Отсутствие – ДК -7.

Таблица 23 - Прогностическая таблица для выявления риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Факторы риска	Течение настоящей беременности	Данные пренатального скрининга ASTRAIA	Лабораторные данные	Допплеромерия	Показатели инсулинорезистентности
Ретрохориальная гематома					
Есть	+6	-	-	-	-
Нет	-9	-	-	-	-
Угроза преждевременных родов					
Есть	+5	-	-	-	-
Нет	-13	-	-	-	-
Повышение пульсационного индекса в маточных артериях до 95 перцентиля и выше					
Есть	+5	-	-	-	-

Продолжение таблицы 23

Факторы риска	Течение настоящей беременности	Данные пренатального скрининга ASTRAIA	Лабораторные данные	Доплеромерия	Показатели инсулинорезистентности
Нет	-7	-	-	-	-
Риск преэклампсии					
Есть	-	+4	-	-	-
Нет	-	-6	-	-	-
Снижение PAPP					
Есть	-	+3	-	-	-
Нет	-	-9	-	-	-
Повышение ХГЧ					
Есть	-	+4	-	-	-
Нет	-	-7	-	-	-
D-димеры					
3,1 ммоль/л и более	-	-	+6	-	-
3,0 ммоль/л и менее	-	-	-8	-	-
Холестерин					
5,8 ммоль/л и более	-	-	+7	-	-
5,7 ммоль/л и менее	-	-	-7	-	-

Продолжение таблицы 23

Факторы риска	Течение настоящей беременности	Данные пренатального скрининга ASTRAIA	Лабораторные данные	Допплеромерия	Показатели инсулинорезистентности
Белок в моче					
0,3 г/л и более	-	-	+4	-	-
0,29г/л и менее	-	-	-6	-	-
Лейкоциты крови					
$\geq 12 \cdot 10^9/\text{л}$	-	-	+3	-	-
$< 12 \cdot 10^9/\text{л}$	-	-	-5	-	-
Пульсационный индекс в пуповинных артериях 95 процентиль и более					
есть	-	-	-	+4	-
нет	-	-	-	-3	-
ЦПО 5 процентиль менее					
Есть	-	-	-	+5	-
Нет	-	-	-	-7	-
Критические плацентарные нарушения					
Есть	-	-	-	+3	-
Нет	-	-	-	-6	-
Глюкоза крови					
5 ммоль/л и более	-	-	-	-	+3
4,9 ммоль/л и менее	-	-	-	-	-5

Продолжение таблицы 23

Факторы риска	Течение настоящей беременности	Данные пренатального скрининга ASTRAIA	Лабораторные данные	Допплеромерия	Показатели инсулинорезистентности
НОМА-IR					
2,7 и более	-	-	-	-	+3
2,69 и менее	-	-	-	-	-5
Негроидный акантоз					
Есть	-	-	-	-	+3
Нет	-	-	-	-	-7

Полученные значения ДК суммируют. Поскольку по литературным данным частота возникновения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты составляет 0.3–0.4%, то ДК по соотношению шансов составляет –24. При вероятности «ошибки первого рода» 0.05 и «ошибки второго рода» 0.1, при сумме ДК +9.8 и более прогнозируют возникновение отслойки плаценты у беременной с вероятностью 95% (высокий риск ПОНРП). При сумме ДК -12,6 и менее прогнозируют отсутствие ПОНРП с вероятностью 95% (низкий риск ПОНРП). Прогностическая таблица для удобства пользования преобразована в шкалу риска развития ПОНРП (Приложение 1).

Данная прогностическая шкала легла в основу оригинального способа прогнозирования ПОНРП. Патент на изобретение RU 2825067 С1.

4.2 Компьютерная программа для прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

На основании оригинального способа прогнозирования отслойки плаценты была создана компьютерная программа – Калькулятор определения риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (Калькулятор ПОНРП) (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025616838, 19.03.2025), фрагменты которого представлены на рисунке 15.

Расчет риска отслойки плаценты

Ретрохориальная гематома	☐
Угроза преждевременных родов	☐
Повышение пульсационного индекса в маточных артериях до 95 перцентиля и выше	☐
Риск преэклампсии	☐
Снижение РАРР относительно нормы для данного срока гестации	☐
Повышение ХГЧ относительно нормы для данного срока гестации	☐
D-димеры 3,1 и более ммоль/л	☐
Холестерин 5,8 и более ммоль/л	☐
Белок в моче 0,3 г/л и более	☐
Лейкоциты крови 12*10 ⁹ /л и более	☐
Пульсационный индекс в пуповинных артериях 95 перцентиль и более	☐
Церебро – плацентарное отношение 5 перцентиль и менее	☐
Критические плацентарные нарушения	☐
Глюкоза крови 5 ммоль/л и более	☐
Индекс НОМА-IR 2,7 и более	☐
Негроидный акантоз	☐

Высокий риск ПОНРП

Сумма баллов: 68
Возникновение отслойки плаценты у беременной с вероятностью 95%

Низкий риск ПОНРП

Сумма баллов: -75
Отсутствие ПОНРП с вероятностью 95%

Рассчитать риск

Рисунок 15 – Фрагменты компьютерной программы для Android с автоматическим определением риска развития ПОНРП.

В результате анализа данных, введенных пользователем, компьютерная программа по установленному алгоритму формирует оценку риска реализации ПОНРП (низкий/высокий) с 95% вероятностью. Программа снабжена эргономичным дружественным интерфейсом, что делает ее использование

комфортным для пользователя и обеспечивает реализацию заложенных функций программы.

Программа реализована на базе операционной системы Android с использованием языка программирования Kotlin.

Основные характеристики программы: язык: русский; операционная система: Android 4.4 и выше; объем программы (в мегабайтах) – 9,9 Мб.

Для запуска программы необходим смартфон с операционной системой Android 4.4 и выше. Программа доступна в любом субъекте РФ, не требует дополнительного оборудования, достаточно лишь смартфона с установленным приложением, также нет необходимости в постоянном подключении устройства к сети Интернет, поскольку приложение работает в режиме офлайн, что особенно актуально в отдаленных районах.

Программа работает по методу «черный ящик». По своей структуре она состоит из клиентской части, где врач отмечает наличие или отсутствие указанных выше 16 параметров, которые представляют собой предикторы ПОНРП, и модулей математического анализа. После того, как врач отметит, имеющиеся у данной пациентки, параметры, нажимает кнопку «Рассчитать риски», введенные им данные отправляются на модуль математического анализа и там обрабатываются в соответствии с авторским алгоритмом, защищенным патентом изобретения № RU 2825067 C1.

После этого программа демонстрирует ответ, и врач получает информацию о степени риска ПОНРП у конкретной беременной. Информация представлена в числовом измерении (сумма баллов), а также интерпретируется для наглядности (высокий или низкий риск).

Среднее время ввода данных в программу составило 7 минут (диапазон от 2 минут до 15 минут), при этом 95% врачей ввели данные и получили результат за 5 минут. 96% врачей, участвующих в исследовании, сочли программу Калькулятор ПОНРП полезной, простой в использовании и выразили готовность использовать ее в своей клинической практике.

4.3 Оценка эффективности способа прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Для оценки эффективности оригинального способа прогнозирования ПОНРП проспективно была создана тестируемая группа, в которую вошли 50 беременных. Результаты оценки риска ПОНРП в различные сроки гестации представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Риск ПОНРП на различных сроках гестации

Сроки гестации	Высокий риск ПОНРП, абс. число	Низкий риск ПОНРП, абс. число
15 недель	0	50
25 недель	1	49
30 недель	2	48

Перинатальные исходы в группе беременных с низким риском ПОНРП были благоприятные, не было зафиксировано ни одного случая отслойки плаценты. Так, в 85,4% случаев имело место родоразрешение в доношенном сроке беременности, при этом в 40,5% оперативным путем ввиду различных показаний, а 59,5% составили вагинальные роды. Оставшиеся 14,6% составили спонтанные преждевременные роды, а также родоразрешения ввиду развития преэклампсии тяжелой степени и замедлений темпов роста плода.

Высокий риск развития ПОНРП был зафиксирован в двух случаях.

Случай 1. Беременная К., 34 года. Беременность 3, предстоящие роды – 1.

- Ретрохориальная гематома в 14 недель: ДК +6;
- Угроза преждевременных родов в 25 недель: ДК +5;
- Пульсационный индекс в маточных артериях по данным доплерометрии в 12 недель 2,8 (95 перцентиль) : ДК +5;
- Снижение уровня РАРР-А: ДК +3;

- Повышение уровня ХГЧ: ДК +4;
- Отсутствие риска развития преэклампсии: ДК -6;
- Уровень D-димеров в крови 6,9 мкг/мл: ДК +6;
- Уровень холестерина в крови 9 ммоль/л: ДК +7;
- Уровень белка в моче 0,25 г/л: ДК -6;
- Уровень лейкоцитов в крови $13,2 \cdot 10^9/\text{л}$: ДК +3;
- Церебро – плацентарное отношение 1,25 (5 перцентиль): ДК +5;
- Пульсационный индекс в пуповинных артериях 1,34 (95 перцентиль): ДК +4;
- Критические плацентарные нарушения – нулевые циклы: ДК +3;
- Уровень глюкозы крови натощак 6,4 ммоль/л: ДК +3;
- Индекс НОМА-IR 3,8: ДК +3;
- Определяется наличие негроидного акантоза: ДК +3;

Сумма ДК составила 48, прогнозирован высокий риск ПОНРП (95%).

Учитывая высокий риск развития ПОНРП, беременная госпитализирована в стационар 3 уровня для проведения профилактики пневмопатии плода. В условиях стационара зафиксированы явления дистресса плода по данным кардиотокографии (ареактивный тип КТГ, децелерации), проведено доплерографическое исследование, где определяется нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины. Принято решение провести экстренное родоразрешение абдоминальным путем. На 33 неделе извечен плод мужского пола, массой 1497 г, ростом 42 см с оценкой по шкале Апгар 5-6-7 баллов по Апгар. Определяется участок субтотальной отслойки плаценты с формированием маточно – плацентарной апоплексии.

Случай 2. Беременная Т., 19 лет, беременность первая.

- Ретрохориальная гематома на 8 неделе: ДК +6;
- Угроза преждевременных родов в 24 недели: ДК +5;

- Пульсационный индекс в маточных артериях по данным доплерометрии в 13 недель в норме 1,5 (5 перцентиль): ДК -7;
- Снижение PAPP-A: ДК +3;
- ХГЧ в норме: ДК -7;
- Риска развития преэклампсии нет: ДК -6;
- Уровень D-димеров в крови 6,2 мкг/мл: ДК +6;
- Уровень холестерина в крови 7,3 ммоль/л: ДК +7;
- Уровень белка в моче 0,06 г/л: ДК -6;
- Уровень лейкоцитов в крови $19,8 \cdot 10^9/\text{л}$: ДК +3;
- Церебро – плацентарное отношение 1,35 (5 перцентиль) : ДК +5;
- Пульсационный индекс в пуповинных артериях 1,4 (95 перцентиль): ДК +4;
- Критические плацентарные нарушения – реверсный кровоток: ДК +3;
- Уровень глюкозы крови натощак 7 ммоль/л: ДК +3;
- Индекс НОМА-IR 4,2: ДК +3;
- Определяется наличие негроидного акантоза: ДК +3;

Сумма ДК составила 25. Прогнозирован высокий риск ПОНРП (вероятность наступления 95%).

В 33 недели госпитализирована в стационар ввиду преждевременного разрыва плодных оболочек, решено пролонгировать беременность под прикрытием антибактериальной терапии. Проведена профилактика пневмопатии плода ввиду преждевременного разрыва плодных оболочек и высокого риска развития ПОНРП. На фоне лечения отмечается лейкоцитоз до $19,8 \cdot 10^9/\text{л}$, по данным доплерометрии зарегистрирован реверсный кровоток, беременная клинически отмечала болевой синдром.

Принято решение провести экстренное родоразрешение абдоминальным путем. На 34 неделе извечен плод мужского пола, массой 1998 гр, ростом 48 см с оценкой по шкале Апгар 2-3-5 баллов по Апгар, околоплодные воды окрашены кровью. Констатирован диагноз тотальной ПОНРП.

Таким образом, проведенный анализ эффективности способа прогнозирования степени риска ПОНРП показал, что средние показатели чувствительности и специфичности составили соответственно 96,0 и 71,3%. Показатели положительной и отрицательной прогностической ценности – 94,8 и 81,6 % соответственно.

ГЛАВА 5 АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

На основании данных клинико-анамнестической характеристики обследуемой когорты женщин, а также данных лабораторно-инструментальных методов исследования, были выявлены предикторы отслойки плаценты, которые легли в основу создания алгоритма профилактики ПОНРП.

При проведении антропометрии было выявлено, что у беременных основной группы значимо выше был уровень массы тела и, соответственно, ИМТ, и часто имел место диагноз ожирение первой степени, поэтому важно до вступления в гестационный процесс нормализовать массу тела, кроме того, снижение массы тела нивелирует проявления инсулинорезистентности и СПЯ.

При исследовании у женщин в основной группе чаще встречались ВЗОМТ, а уровень лейкоцитов крови был значимо выше, таким образом, на этапе прегравидарной подготовки рекомендовано произвести санацию очагов хронической инфекции, лечение хронического эндометрита и других ВЗОМТ. Среди экстрагенитальной патологии было выявлено, что у беременных основной группы чаще встречается гематологическая патология в виде тромбофилии, поэтому при подготовке к беременности необходимо корректировать дефекты гемостаза. Кроме того, привычное невынашивание беременности - частая проблема женщин высокой группы риска по отслойке плаценты, поэтому важно диагностировать наличие тромбофилий, путем комплексного исследования генетических факторов риска развития нарушений в системе свертывания крови, фолатном цикле и АФС.

Среди экстрагенитальной патологии значимо чаще у женщин основной группы встречается ХАГ, таким образом, необходимо проведение адекватное гипотензивной терапии для достижения целевых значений АД во избежание порочной плацентации.

У женщин с фенотипическими проявления ИР и ожирением, необходимо провести обследование на наличие ИР, а также гипергликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе и, соответственно, коррекции данных состояний перед вступлением в гестационный процесс (Рисунок 16).

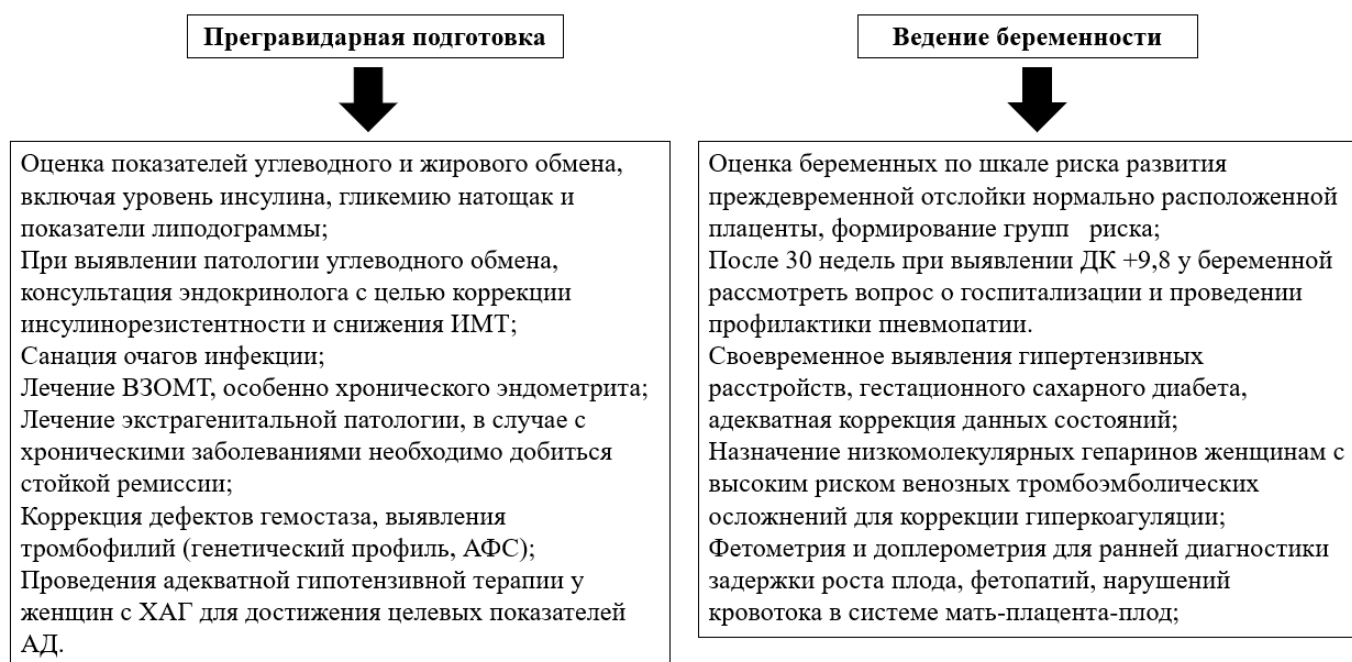


Рисунок 16 - Алгоритм профилактики ПОНРП.

На этапе ведения беременности необходимо произвести оценку предикторов отслойки плаценты у каждой беременной с помощью запатентованной шкалы риска развития ПОНРП, на основании этого сформировать группы риска, что позволит своевременно маршрутизировать беременных группы высокого риска в акушерские стационары третьего уровня.

Учитывая тот факт, что у беременных основной группы достоверно выше была частота тяжелой ПЭ, ГСД, а также явлений ИР, необходимо своевременное выявление гипертензивных расстройств и гипергликемии, а также адекватная коррекция данных состояний.

В ходе исследования было зафиксировано, что среди осложнений гестационного процесса у беременных основной группы часто встречается ЗРП,

фетопатии, плацентарные нарушения, поэтому необходимо динамическое наблюдение за состоянием плода путем фетометрии и цветового доплерровского картирования.

Беременным с высоким риском развития ишемической болезни плаценты (ПОНРП, ПЭ, ЗРП) рекомендовано назначить с целью профилактики дезагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю).

Кроме того, всех беременных необходимо стратифицировать по риску венозных тромбоэмболических осложнений и при констатации высокого риска рассмотреть вопрос об инициации терапии низкомолекулярными гепаринами в профилактических дозировках с целью нивелирования гиперкоагуляции.

Механическая травма, по данным литературы, может выступать в качестве предиктора ПОНРП, поэтому необходимо, по возможности, избегать этого во время беременности.

Что касаясь непосредственно родоразрешения, то следует избегать гиперстимуляции родовой деятельности с целью профилактики тахисистолии. При констатации тахисистолии в родах, необходимо остановить инфузию окситоцина, при изменении состояния плода в следствии тахисистолии рекомендована кратковременная токолитическая терапия препаратом гексопреналин. По данным литературы, предиктором ПОНРП является быстрая декомпрессия матки при многоводии, многоплодии, а также макросомии, соответственно, следует избегать быстрого излития околоплодных вод, когда это представляется возможным (при проведении амниотомии и при абдоминальном родоразрешении).

У беременных с высоким риском ПОНРП рекомендовано воздержаться от использования медикаментозных способов преиндукции и индукции родов, необходимо отдать предпочтение механическим (интрацервикальный дилатационный катетер), поскольку применение синтетических аналогов ПГЕ₁ и ПГЕ₂ может спровоцировать отслойку плаценты. В нашем исследовании был зафиксирован один подобный случай, а также подобное описано в литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременная отслойка плаценты на сегодняшний день остается актуальной проблемой здравоохранения, несмотря на достижения современной науки. Учитывая тот факт, что ПОНРП имеет в большинстве случаев фульминатное течение и влечет за собой неблагоприятные исходы, как для матери, так и для плода, предикция данного состояния безусловно важна для оказания своевременной и качественной медицинской помощи в стационарах соответствующего уровня. В нашем исследовании подробно изучены гестационный процесс, клинико-anamнестические данные и лабораторно - инструментальные показатели, включая параметры углеводного обмена, перинатальные исходы у женщин, перенесших ПОНРП, а также выявлены предикторы развития данного состояния, на основании которых возможно его прогнозирование.

При анализе клинико-anamнестических данных было выявлено, что факторами риска развития ПОНРП являются избыточная масса тела и ожирение, диагностированные до вступления в гестационный процесс, привычное невынашивание беременности, как правило, обусловленное врожденной и/или приобретенной тромбофилией, синдром поликистозных яичников и воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, а также ХАГ.

При детальном изучении данных пренатальной диагностики, проведенной в установленные сроки, зарегистрированы такие предикторы ПОНРП, как повышение пульсационного индекса в маточных до 95 перцентиля и выше, снижение уровня РАРР-А и повышение уровня ХГЧ относительно нормы для срока гестации.

Течение беременности у пациенток с ПОНРП часто осложняется гестационным сахарным диабетом, гипертензивными расстройствами, угрозой самопроизвольного выкидыша с формированием ретрохориальной гематомы, угрозой преждевременных родов, внутрипеченочным холестазом, замедлением

темпов роста плода с тяжелыми плацентарными нарушениями, а также преждевременным разрывом плодных оболочек.

При рассмотрении гемограмм пациенток с ПОНРП было замечено повышение уровня лейкоцитов и снижение уровня тромбоцитов, в общем анализе мочи были зарегистрированы протеинурия, глюкозурия, а также в некоторых случаях кетонурия.

В рамках биохимического анализа крови обращает на себя внимание повышение уровня холестерина, билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ. При рассмотрении гемостазиограммы отмечается более выраженная гиперкоагуляция, которая проявляется значимым повышением уровня РФМК и D-димеров. Учитывая тот факт, что Республика Башкортостан является эндемичным районом по йодной недостаточности, был проведен анализ функции щитовидной железы, который показал, что у женщин, перенесших ПОНРП, чаще встречаются явления субклинического гипотериоза, проявляющееся повышением уровня тиреотропного гормона.

При оценке параметров ультразвукового исследования, которые проводятся рутинно всем беременным, согласно действующему законодательству, было выявлено, что у беременных с ПОНРП значимо меньше копчико -теменной размер и бипариетальный размер плода и, парадоксально, чаще встречаются признаки диабетической фетопатии, которые проявляются типичными ультразвуковыми дескрипторами в виде макросомии плода в рамках 95 перцентиля и выше, увеличением толщины подкожно – жировой клетчатки на уровне шеи, груди и живота плода, буккального индекса, гепатомегалией и кардиомиопатией плода. При анализе данных плацентометрии, было выявлено, что частота отслойки плаценты не коррелирует с расположением плаценты относительно стенки матки, однако в группе беременных с отслойкой плаценты имело место ультразвуковой картины неоднородности плаценты, при этом частота увеличивалась от второго триметра к третьему. Однако значимой корреляционной связи между ультразвуковыми дескрипторами, которые традиционно иллюстрируют качество плаценты, и ее отслойкой нет. Индекс

амниотической жидкости по мере роста срока гестации имел тенденцию к снижению, что, в какой-то мере, свидетельствует об усугублении плацентарной дисфункции. В ходе изучения параметров ультразвуковой доплерометрии было выявлено, что фактором риска ПОНРП является повышение пульсационного индекса в маточных артериях, пульсационный индекса и индекса резистентности в пуповинных артериях. Кроме того, значимым предиктором является и церебро-плацентарное отношение менее 5 перцентиля.

В рамках нашего исследования впервые рассмотрены нарушения углеводного обмена в качестве фактора риска ПОНРП. Было выявлено, что у пациенток, перенесших отслойку плаценты, был высокий уровень индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и гликированного гемоглобина, а также чаще регистрировались визуальные проявления нарушения толерантности к глюкозе в виде папилломатозных разрастаний и негроидного акантоза.

При анализе перинатальных исходов были выявлены весьма ожидаемые результаты. При ПОНРП зафиксировано рождение детей с низкой массой тела, ростом и оценкой по шкале Апгар, также имеет место антенатальная гибель плода, новорожденным была необходима реанимационная помощь с последующим выхаживанием. Уровень кровопотери значительно выше, а все случаи маточно – плацентарной апоплексии завершились экстирпацией матки.

ВЫВОДЫ

1. Анализ соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности женщин, перенесших преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, позволил выявить такие пороки гестационного процесса, как тяжелая преэклампсия (17,4%), гестационный сахарный диабет (30,4%), замедление темпов роста плода (32,6%); а также наличие тромбофилий (23,9%), синдрома поликистозных яичников (19,6%), воспалительных заболеваний органов малого таза (21,7%) в анамнезе.
2. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развивается на фоне метаболического синдрома, поскольку у женщин основной группы значимо выше уровень индекса массы тела до вступления в гестационный процесс и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, чаще встречается ожирение 1 степени (32,6%), хроническая артериальная гипертензия (23,4%) и гиперхолестеринимия (60,8%).
3. Разработана балльная прогностическая шкала риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты на основании выявленных предикторов с достоверностью 95% (Патент на изобретение RU 2825067 C1, 19.08.2024.), которая базируется на особенностях течения гестационного процесса, а также на лабораторных и инструментальных данных, включая показатели углеводного обмена.
4. Разработан оригинальный способ прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025616838, 19.03.2025.), который отличается высокой эффективностью, доступностью, простотой применения, что позволяет рекомендовать его к широкому клиническому применению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Адекватная прегравидарная подготовка должна включать оценку показателей углеводного и жирового обмена, включая уровень инсулина, гликемию натощак и показатели липидограммы. При выявлении нарушений необходима консультация эндокринолога, коррекция метаболических показателей, снижение уровня индекса массы тела.
2. Принимая во внимание высокую частоту формирования у пациенток с риском развития преждевременной отслойки таких состояний как гестационный сахарный диабет, гипертензивные расстройства, замедление темпов роста плода, рекомендовано своевременно начинать профилактические мероприятия, включая диету, дозированные физические нагрузки, медикаментозную профилактику.
3. После 30 недель, при выявлении высокого риска отслойки плаценты у беременной, целесообразно рассмотреть вопрос об своевременной маршрутизации в стационар соответствующего уровня и о проведении профилактики пневмопатии плода, учитывая высокий риск экстренного родоразрешения.
4. Методика оценки факторов риска с помощью компьютерной программы воспроизводима, не требует специфических обследований и рекомендуется к широкому клиническому использованию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

РФ – Российская Федерация

РБ - Республика Башкортостан

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ООН - Организация Объединённых Наций

НОМА-IR - Homeostasis model assessment of insulin resistance, индекс инсулинорезистентности

Treg - regulatory T cells, T-регуляторные клетки

uNK - uterine Natural killer клетки природных киллеров матки

VEGF - vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

PlGF - placental growth factor, плацентарный фактор роста

VEGFR - vascular endothelial growth factor receptors, рецептор фактора роста эндотелия сосудов

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

США – Соединённые штаты Америки

OR/ОШ – Odds Ratio /отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

АФС – антифосфолипидный синдром

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПГЕ₁ и ПГЕ₂ – простагландины E₁ и E₂

КТГ – кардиотокография

COVID-19 - COronaVirus Disease 2019 , коронавiрусная инфeкция 2019 года

ACE2 - angiotensin I converting enzyme 2, ангиотензинпревращающий фермент 2

ПЭ – преэклампсия

ЗРП - замедление темпов роста плода

sFlt - soluble fms-like tyrosinekinase 1, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

sEng - soluble endoglin, растворимый эндоглин

ИР – инсулинорезистентность

НЛФ - недостаточность лютеиновой фазы

PAI-1 - plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активации плазминогена 1 типа

NO - Nitric oxide, оксид азота

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – Международная классификация болезней

ТТГ – тиреотропный гормон

ПМП – предполагаемая масса плода

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ДК – диагностический коэффициент

ИМТ – индекс массы тела

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ПШМ – патология шейки матки

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ПИ – пульсационный индекс

ТВП – теменно-воротниковое пространство

КТР – копчико -теменной размер

РАРР-А - Pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин А

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

СД - сахарный диабет

ГСД – гестационный сахарный диабет

ВПХ – внутрипеченочный холестаз беременных

МГВ - малый для гестационного возраста плод

РТ – ранний токсикоз

УПР – угроза преждевременных родов

РХГ – ретрохориальная гематома

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,

ПН – плацентарные нарушения

ДБП - Длительный безводный период,

ИЦН - истмико – цервикальная недостаточность

ОЖ – окружность живота

УЗД – ультразвуковая доплерография

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

FMF - Fetal Medicine Foundation, Фонд медицины плода

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ДК – диагностический коэффициент

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беременность высокого риска / под ред. А. Д. Макадаря, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. – 920 с.
2. Болотских, В. М. Преждевременное излитие околоплодных вод: проблемы диагностики и родовозбуждения / В. М. Болотских, В. Ю. Борисова, М. Х. Афанасьева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 2. – С. 19-23.
3. Виноградова, О. П. К вопросу о прогнозировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / О. П. Виноградова, Ф. К. Рахматулло, М. А. Останин // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 29-33.
4. Гестационный сахарный диабет — генетические аспекты / Н. В. Башмакова, Т. Б. Третьякова, О. Б. Фролухина, Е. Г. Дерябина // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 22-28.
5. Гипертензивные расстройства при беременности как фактор риска преждевременной отслойки плаценты. Метаанализ / И. С. Рудакова, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова, Н. Ю. Пылаева // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 2. – С. 6-14.
6. Зиганшин, А. М. Гипотензивная терапия в акушерской практике / А. М. Зиганшин, А. А. Максюткова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 1. – С. 113-123.
7. Зиганшин, А. М. Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения / А. М. Зиганшин, И. И. Бекташева, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 1. – С. 77-88.
8. Исследование диабета и беременности (DAPSY): 10-летнее одноцентровое когортное исследование беременностей, протекающих на фоне

сахарного диабета / Р. Капустин, Е. Коптеева, А. Тиселко [и др.] // Архив гинекологии и акушерства. – 2024. – Т. 309, № 6. – С. 2643-2651.

9. Исходы преждевременной отслойки плаценты в зависимости от тяжести преэклампсии. Многоцентровое когортное наблюдательное ретроспективное исследование / И. С. Рудакова, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 37-54.

10. Клинический случай ведения беременности высокого перинатального риска с гетерозиготной мутацией Лейдена / М. Н. Мочалова, А. Г. Сидоркина, Е. С. Ахметова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72, № 5. – С. 115-121.

11. Коптякова, Е. А. Беременность в период угасания репродуктивной функции женщины / Е. А. Коптякова, Ш. А. Байматова, М. В. Попугайло // Тенденции развития науки и образования. – 2024. – № 110-11. – С. 102-108.

12. Кращенко, А. А. Особенности течения беременности у женщин с преждевременной частичной отслойкой нормально расположенной плаценты / А. А. Кращенко, Е. С. Коростелева // Innova. – 2017. – № 3 (8). – С. 31–36.

13. Критические состояния "near miss" в акушерстве: трудности диагностики и терапии / А. В. Пырегов, Р. Г. Шмаков, Т. А. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 228–237.

14. Материнская смертность: структура и пути решения проблемы / А. М. Зиганшин, Э. М. Нагимова, Р. М. Мараканов, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 5. – С. 5-14.

15. Матка Кувелера: возможность сохранения репродуктивного органа (клинический случай) / Л. Ф. Можейко, Т. В. Марковская, Р. Л. Коршикова [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 518-524.

16. Машалаева, К. Ш. Сравнительная характеристика факторов риска возникновения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных из зон высокогорья и низкогорья / К. Ш. Машалаева // Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки. – 2023. – № 3-1 (104). – С. 21-25.

17. Мурзин, А. В. Акушерские осложнения гестационного сахарного диабета, возникшего у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / А. В. Мурзин, О. А. Мелкозерова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 7-11.
18. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС / В. Е. Радзинский, С. А. Маклецова, И. А. Алеев [и др.]. – М.: StatusPraesens, 2015. – 48 с.
19. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом / О. В. Папышева, Г. А. Котайш, А. А. Оразмурадов [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 18-22.
20. Патогенетические аспекты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) / Н. Д. Кастуева, Т. И. Цидаева, З. Ф. Беликова, Л. В. Майсурадзе // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 162-172.
21. Пашенцева, А. В. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 9-17.
22. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / Е. В. Попова-Петросян, А. А. Довгань, Е. К. Гайдарева, М. А. Довгань // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 36-39.
23. Преждевременная отслойка плаценты у беременных с преэклампсией. Многоцентровое когортное обсервационное ретроспективное исследование / И. С. Рудакова, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 5-16.
24. Преждевременная отслойка плаценты: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – 2023. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (Дата обращения: 25.02.2025).
25. Приказ Минздрава России № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и

гинекология» / Минздрав России // КонсультантПлюс. – Режим доступа: http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf (Дата обращения: 25.02.2025).

26. Радзинский, В. Е. Акушерство / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1020 с.

27. Рудакова, И. С. Факторы риска преждевременной отслойки плаценты: ретроспективное обсервационное сравнительное исследование / И. С. Рудакова, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 153-161.

28. COVID-19 инфекция как фактор риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Д. А. Никитин, В. С. Вербицкий, Л. Н. Васильева [и др.] // Медицинский журнал. – 2021. – № 3 (77). – С. 77-81.

29. Сочетанная закрытая травма живота у беременных: междисциплинарный подход к диагностике и лечению / В. В. Александров, Н. А. Бурова, С. С. Маскин, В. В. Матюхин // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 737-749.

30. Способ диагностики преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты: пат. 2601625 С1 Рос. Федерация / Перетятко Л. П., Стороженко Т. В., Федулова Ю. Г. – № 2015113491/15; заявл. 14.04.2015; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 31.

31. Способ прогнозирования объема кровопотери у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты: пат. 2818813 С1 Рос. Федерация / Багиянц В. А., Миляева Н. М., Ковалев В. В., Куликов А. В., Ожегова Е. Ю. – № 2023131081; заявл. 24.11.2023; опубл. 06.05.2024

32. Тастанова, Г. Е. Морфологические изменения в плаценте при гестации с преждевременной отслойкой плаценты / Г. Е. Тастанова // Новый день в медицине. – 2021. – № 3 (35). – С. 24-28.

33. Факторы риска внутриутробной гибели плода / А. М. Зиганшин, Р. И. Низамутдинова, Э. М. Нагимова, Р. Ш. Халитова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 47-52.

34. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011. № 323-ФЗ // КонсультантПлюс. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 25.02.2025).

35. Цхай, В. Б. Возможность применения органосберегающей тактики у пациенток с маткой Кувелера / В. Б. Цхай, Е. А. Леванова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 200-205.

36. Щеголев, А. И. Преждевременная отслойка плаценты в генезе мертворождения / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, М. П. Шувалова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 7. – С. 575-579.

37. Щеголихина, Л. В. Влияние COVID-19 на организм беременной с преэклампсией. Исходы родов (обзор литературы) / Л. В. Щеголихина, А. Н. Зайнетдинова, Л. Д. Амирова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2023. – Т. 10, № 3. – С. 195-202.

38. A microphysiological model to mimic the placental remodeling during early stage of pregnancy under hypoxia-induced trophoblast invasion / S. Jeong, A. Fuwad, S. Yoon [et al.] // Biomimetics (Basel). – 2024. – Vol. 9, № 5. – P. 289.

39. Aghaamoo, S. Pregnant women with COVID-19: the placental involvement and consequences / S. Aghaamoo, K. Ghods, M. Rahmanian // J. Mol. Histol. – 2021. – Vol. 52, № 3. – P. 427-435.

40. An international contrast of rates of placental abruption: an age period cohort analysis / C. Ananth, K. Keyes, A. Hamilton [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0125246.

41. Ananth, C. Change in paternity, risk of placental abruption and confounding by birth interval: a population-based prospective cohort study in Norway, 1967-2009 / C. Ananth, R. Skjaerven, K. Klunssoyr // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. e007023.

42. Are uterine natural killer and plasma cells in infertility patients associated with endometriosis, repeated implantation failure, or recurrent pregnancy loss? / N.

Freitag, S. J. Pour, T. N. Fehm [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2020. – Vol. 302. – P. 1487-1494.

43. Association between cocaine abuse in pregnancy and placenta-associated syndromes using propensity score matching approach / A. Mbah, A. Alio, D. Fombo [et al.] // Early Hum. Dev. – 2012. – Vol. 88, № 6. – P. 333-337.

44. Association of first birth cesarean delivery and placental abruption or previa at second birth / M. Metgud, P. Coli, B. Nilgar, M. Mallapur // J. South Asian Feder. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 23-26.

45. Association of maternal hypertension with placental abruption / N. Samina, D. Farhat, A. Attiya [et al.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2012. – Vol. 24, № 3-4. – P. 103-105.

46. Bener, A. Prevalence and associated risk factors of ante-partum hemorrhage age among Arab women in an economically fast growing society / A. Bener, N. M. Saleh, M. T. Yousafzai // Niger J. Clin. Pract. – 2012. – Vol. 15. – P. 185-189.

47. Bromfield, J. J. Interaction of semen with female reproductive tract tissues: what we know, what we guess and what we need to do / J. J. Bromfield // Anim. Reprod. – 2024. – Vol. 21, № 3. – P. e20240042.

48. Cardiovascular disease in relation to placental abruption: a population-based cohort study from Denmark / C. V. Ananth, A. V. Hansen, M. A. Williams, A. M. Nybo Andersen // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 209-218.

49. CD91 derived treg epitope modulates regulatory T lymphocyte response, regulates expression of costimulatory molecules on antigen-presenting cells, and rescues pregnancy in mouse pregnancy loss model / A. E. Kedzierska, D. Lorek, A. Slawek [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7296.

50. Clark, V. Oxford textbook of obstetric anaesthesia / V. Clark, M. Van de Velde, R. Fernando. – Oxford University Press, 2016. – 155 p.

51. Committee opinion no. 590: preparing for clinical emergencies in obstetrics and gynecology / American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on

Patient Safety and Quality Improvement // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123, № 3. – P. 722-725.

52. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety / L. E. Shields, S. Wiesner, J. Fulton, B. Pelletreau // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 212, № 3. – P. 272-280.

53. Couvelaire uterus / M. Rathi, S. K. Rathi, M. Purohit, A. Pathak // BMJ Case Rep. – 2014. – Vol. 2014. – P. bcr2014204211.

54. Couvelaire, A. Deux nouvelles observations d'apoplexie utero-placentaire (hemorrhagies retroplacentaires avec infiltration sanguine de la paroi musculaire de l'uterus) / A. Couvelaire // Ann. Gynecol. Obstet. – 1912. – № 9. – P. 486.

55. Decreasing perinatal mortality in placental abruption / M. Tikkanen, T. Luukkaala, M. Gissler [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2013. – Vol. 92. – P. 298-305.

56. Diagnostic performance of ultrasonography for detection of abruption and its clinical correlation and maternal and foetal outcome / G. R. Shinde, B. P. Vaswani, R. P. Patange [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. QC04-QC07.

57. Doria-Borrell, P. Understanding the intersection between placental development and cancer: Lessons from the tumor suppressor BAP1 / P. Doria-Borrell, V. Pérez-García // Commun. Biol. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 1053.

58. Downes, K. L. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review / K. L. Downes, K. L. Grantz, E. D. Shenassa // Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34, № 10. – P. 935-957.

59. Dysregulated autophagy leads to oxidative stress and aberrant expression of ABC transporters in women with early miscarriage / S. Shahnawaz, U. S. Nawaz, J. Zaugg [et al.] // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1742.

60. Ebrahimi, F. Fetal heart rate pattern reflecting the severity of placental abruption / F. Ebrahimi, Sh. Abbasalizadeh, F. Abbasalizadeh // Int. J. Curr. Res. Acad. Rev. – 2015. – Vol. 3, № 5. – P. 418-425.

61. First-trimester and second-trimester maternal serum biomarkers as predictors of placental abruption / C. V. Ananth, R. J. Wapner, S. Ananth [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 129. – P. 465-472.
62. Frequency, risk factors and feto-maternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study / G. S. Macheku, R. N. Philemon, O. Oneko [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 15. – P. 242.
63. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet. Glob. Heal.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. e323-333.
64. Greco, P. S. Guidance for evaluation and management of blunt abdominal trauma in pregnancy / P. S. Greco, L. J. Day, M. D. Pearlman // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, № 6. – P. 1343-1353.
65. Impact of excessive pre-pregnancy body mass index and abnormal gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with chronic hypertension / S. Ornaghi, P. Algeri, L. Todyrenchuk [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 90-95.
66. Improving health care response to obstetric hemorrhage version 2.0. A California quality improvement toolkit / A. Lyndon, D. Lagrew, L. Shields [et al.]. – Sacramento, 2015. – 179 p.
67. Increased risk of placental abruption in underweight women / A. Deutsch, O. Lynch, A. Alio [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 235-240.
68. Is there an association between a history of placental abruption and long-term maternal renal complications? / E. Arazi, R. Kessous, I. Shoham-Vardi [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 14. – P. 1641-1646.
69. Jabeen, M. Abruptio placentae: risk factors and perinatal outcome / M. Jabeen, F. Gul // *J. Postgrade Med. Inst.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 667-669.
70. Japanese clinical practice guide for critical obstetrical hemorrhage (2017 revision) / S. Takeda, S. Makino, J. Takeda [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43, № 10. – P. 1517-1521.

71. Kankanamalage, O. M. Understanding the pathogenesis of gestational hypothyroidism / O. M. Kankanamalage, Q. Zhou, X. Li // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – P. 653407.
72. Kosińska-Kaczyńska, K. Placental syndromes-A new paradigm in perinatology / K. Kosińska-Kaczyńska // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 12. – P. 7392.
73. Malia, S. M. Smoking as a risk factor of placenta abruption / S. M. Malia, N. Islamy, R. Triyandi // *Med. Profes. J. Lampung*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 162-165.
74. Maswime, S. A systematic review of maternal near miss and mortality due to postpartum hemorrhage / S. Maswime, E. Buchmann // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 137, № 1. – P. 1-7.
75. Maternal and fetal morbidity with abruptio placentae / N. Talpur, S. Memon, B. Jamro [et al.] // *Rawal Med. J.* – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 297-300.
76. Maternal and perinatal outcomes associated with extremely high values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) ratio / C. Villalaín, I. Herraiz, L. Valle [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – P. e015548.
77. Maternal cardiovascular and cerebrovascular health after placental abruption: a systematic review and meta-analysis (CHAP-SR) / C. V. Ananth, H. S. Patrick, S. Ananth [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 190, № 12. – P. 2718-2729. – doi: 10.1093/aje/kwab206.
78. Maternal cardiovascular risk profile after placental abruption / J. Veerbeek, J. Smit, M. Koster [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1297-1301.
79. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery / S. L. Clark, M. A. Belfort, G. A. Dildy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199, № 1. – P. 36.e1-5.
80. Mitochondria remodeling during endometrial stromal cell decidualization / M. Dalla Torre, D. Pittari, A. Boletta [et al.] // *Life Sci. Alliance*. – 2024. – Vol. 7, № 12. – P. e202402627.

81. Mortality and causes of death among women with a history of placental abruption / O. Riihimäki, J. Paavonen, T. Luukkaala [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96, № 11. – P. 1315-1321.
82. MR Imaging in the evaluation of placental abruption: correlation with sonographic findings / G. Masselli, R. Brunelli, M. DiTola [et al.] // *Radiology.* – 2011. – Vol. 259, № 1. – P. 222-230.
83. Perinatal outcomes in women affected by different types of headache disorders: A prospective cohort study / I. Neri, D. Menichini, F. Monari [et al.] // *Cephalalgia.* – 2021. – Vol. 41, № 14. – P. 1492-1498.
84. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No.015/063, March 2016) / D. Schlemmbach, H. Helmer, W. Henrich [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – Bd. 78, № 4. – S. 382-399.
85. PIGF immunological impact during pregnancy / L. Albonici, M. Benvenuto, C. Focaccetti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 8714.
86. Placental abruption as a risk factor for heart failure / J. T. DesJardin, M. J. Healy, G. Nah [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 131. – P. 17-22.
87. Placental abruption as a significant risk factor for long-term cardiovascular mortality in a follow-up period of more than a decade / G. Pariente, I. Shoham-Vardi, R. Kessous [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 32-38.
88. Pregnancy outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysis / S. Sugai, K. Nishijima, K. Haino, K. Yoshihara // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2023. – Vol. 5, № 4. – P. 100885.
89. Prenatal alcohol consumption and placental outcomes: a systematic review and meta-analysis of clinical studies / S. E. Steane, S. L. Young, V. L. Clifton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 6. – P. 607.e1-607.e22.
90. Prepregnancy diabetes and risk of placental vascular disease / T. Becker, M. Vermeulen, P. Wyatt [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 30, № 10. – P. 2496-2498.

91. Psychiatric disorders and changes in immune response in labor and postpartum / M. M. Dutsch-Wicherek, A. Lewandowska, M. Zgliczynska [et al.] // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. – 2020. – Vol. 25, № 8. – P. 1433-1461.
92. Rana, S. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders / S. Rana, S. D. Burke, S. A. Karumanchi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – P. S1019-S1034.
93. Rasmussen, S. Occurrence of placental abruption in relatives / S. Rasmussen, L. Irgens // *BJOG*. – 2009. – Vol. 116. – P. 693-699.
94. Redman, C. W. G. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / C. W. G. Redman, A. C. Staff // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – P. S9.e1–S9.e4.
95. Redman, C. W. G. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: The convergence point for multiple pathways / C. W. G. Redman, A. C. Staff, J. M. Roberts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2022. – Vol. 226. – P. S907-S927.
96. Retrospective study of risk factors and maternal and fetal outcome in patients with abruptio placentae / S. Mukherjee, A. Bawa, S. Sharma [et al.] // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 425-428.
97. Risk factors of placental abruption / H. S. Ghaheh, A. Feizi, M. Mousavi [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 422-426.
98. Risk of abruption placenta in women with preeclampsia undergoing labour induction with misoprostol / G. Mamour, N. Diarra, C. Lamine [et al.] // *J. Womens Health Care*. – 2015. – Vol. 4. – P. 22.
99. Sagaidac, I. Rolul factorilor angiogenici în decolarea prematură de placentă normal inserată: teză de doctor în științe medicale: 321.15 / I. Sagaidac. – Chișinău, 2017. – 211 p.
100. Saira, D. Abruptio placentae: risk factors and maternal outcomes at a tertiary care hospital / D. Saira, S. Farhat, A. Naheed // *JLUMHS*. – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 198-202.

101. Sebire, N. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings / N. Sebire, W. Sepulveda // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61, № 12. – P. 1276-1284.

102. Should the patients with endometriosis be treated as a risk group of pregnancy complications? Single center experience and literature review and literature review / D. Warzecha, B. Pietrzak, I. Szymusik [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2020. – Vol. 91, № 7. – P. 383-388.

103. Similarities and differences in placental development between humans and cynomolgus monkeys / S. Matsumoto, E. Okamura, M. Muto, M. Ema // *Reprod. Med. Biol.* – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. e12522.

104. Social disparity affects the incidence of placental abruption among multiparous but not nulliparous women: a register-based analysis of 1,162,126 singleton births / S. Räisänen, M. Gissler, H. Nielsen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 171, № 2. – P. 246-251.

105. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update / A. C. Staff // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 134–135. – P. 1-10.

106. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low-risk primigravid population / F. Breathnach, J. Donnelly, S. Cooley [et al.] // *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 53. – P. 553-560.

107. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism / X. Geng, Y. Chen, W. Wang [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 1441-1452.

108. The ability of computed tomography to diagnose placental abruption in the trauma patient / T. Kopelman, N. Berardoni, M. Manriquez [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 71, № 1. – P. 236-241.

109. The NLRP3 inflammasome role in the pathogenesis of pregnancy induced hypertension and preeclampsia / M. W. Socha, B. Malinowski, O. Puk [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 1642.

110. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia / D. Mitriuc, O. Popușoi, R. Catrinici, V. Friptu // *Med. Pharm. Rep.* – 2019. – Vol. 92, № 2. – P. 106-110.
111. The risk of placental abruption when using prostaglandins for cervical ripening in women with preeclampsia: Comparing misoprostol versus dinoprostone / B. Tejada, G. Martillotti, O. Lapaire [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2010. – Vol. 23. – P. 988-993.
112. The role of omentin in early pregnancy losses / A. Tok, A. Ozer, M. Kanat-Pektas [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 40. – P. 107-110.
113. The role of uterine natural killer cells on recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: from pathophysiology to treatment / K. Sfakianoudis, A. Rapani, S. Grigoriadis [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 1425.
114. The sensitivity of the Kleihauer-Betke test for placental abruption / A. Atkinson, J. Santolaya-Forgas, P. Matta [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 139-141.
115. Tikkanen, M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences / M. Tikkanen // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90, № 2. – P. 140-149.
116. Umapathy, A. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies / A. Umapathy, L. W. Chamley, J. L. James // *Angiogenesis.* – 2020. – Vol. 23. – P. 105-117.
117. Uterine torsion complicated by severe placental abruption in the second trimester: a case report and literature review / S. Liu, L. Zhou, B. Song [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 51.
118. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term / J. Thomas, A. Fairclough, J. Kavanagh, A. J. Kelly // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 6. – P. CD003101.

119. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K. S. Khan, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9516. – P. 1066-1074.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ШКАЛА РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Фактор риска	ДК	
	есть	нет
Ретрохориальная гематома	+6	-9
Угроза преждевременных родов	+5	-13
Повышение пульсационного индекса в маточных артериях до 95 перцентиля и выше	+5	-7
Риск преэклампсии	+4	-6
Снижение РАРР относительно нормы для данного срока гестации	+3	-9
Повышение ХГЧ относительно нормы для данного срока гестации	+4	-7
Д-димеры 3,1 и более ммоль/л	+6	-8
Холестерин 5.8 и более ммоль/л	+7	-7
Белок в моче 0,3 г/л и более	+4	-6
Лейкоциты крови	+3	-5

12*10 ⁹ /л и более		
Пульсационный индекс в пуповинных артериях 95 процентиль и более	+4	-3
Церебро – плацентарное отношение 5 процентиль и менее	+5	-7
Критические плацентарные нарушения	+3	-6
Глюкоза крови 5 ммоль/л и более	+3	-5
Индекс НОМА-IR 2,7 и более	+3	-5
Негроидный акантоз	+3	-7

При сумме ДК +9.8 и более прогнозируют возникновение отслойки плаценты у беременной с вероятностью 95% (высокий риск ПОНРП). При сумме ДК -12,6 и менее прогнозируют отсутствие ПОНРП с вероятностью 95% (низкий риск ПОНРП).