

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 618.3-06-084:618.11-089

Демина Диана Владимировна
ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Железная А.А

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к.м.н. Вустенко В.В.

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ В АНАМНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Современные представления об акушерских осложнениях у беременных с оперированными яичниками.....	13
1.2. Факторы риска развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками.....	15
1.3. Профилактика осложнений гестационного периода у женщин с оперированными в анамнезе яичниками.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Методологический подход.....	35
2.2. Методы исследования.....	40
2.3. Методы профилактики акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками.....	44
2.4. Статистические методы обработки материала.....	46
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ В АНАМНЕЗЕ	47
3.1. Течение гестационного периода.....	47
3.2. Роды и послеродовый период.....	52
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ ПО ПОВОДУ ДОЯ/ООЯ В АНАМНЕЗЕ	57
4.1. Клинико-анамнестические особенности пациенток II этапа проспективного исследования.....	57

- 4.2. Особенности гормонального, гемостазиологического статуса, показателей гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе.....62
- 4.3. Особенности течения и исхода настоящей беременности у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе.....67
- 4.4. Корреляционный анализ лабораторных и клинических показателей у беременных с оперированными яичниками в анамнезе.....73

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ / ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКАМИ В АНАМНЕЗЕ76

- 5.1. Особенности развития акушерских осложнений у беременных с оперированными по поводу доброкачественных опухолей / опухолевидных образований яичниками в анамнезе76
- 5.2. Гомоцистеин как фактор риска развития акушерских осложнений97
- 5.3. Основные факторы риска и патогенез развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.....110

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ117

- 6.1. Общая характеристика клинических групп
III этапа проспективного исследования.....117

6.2. Влияние предложенной схемы лечебно-профилактических мероприятий на гормональный статус, показатели системы гемостаза и на уровень гомоцистеина у пациенток клинических групп.....	122
6.3. Эффективность предложенной схемы профилактики.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Хирургические вмешательства на яичниках занимают весомую долю в гинекологии. Наиболее частыми показаниями к оперативному лечению являются доброкачественные опухоли яичников/опухолевидные образования яичников (ДОЯ/ООЯ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), апоплексия яичников. Распространенность ДОЯ/ООЯ достигает 6–25 % среди всех опухолей женской половой системы, выявляемость СПКЯ составляет 1–15 %, апоплексия диагностируется с частотой 6–19 % [1–5].

Важность изучения проблемы оперативного вмешательства на яичниках определяется его влиянием на репродуктивное здоровье женщины. По данным ученых, на фоне органосохраняющих операций по поводу овариальной патологии, фертильность у пациенток сохраняется в 40–72 % случаев [6–8].

В литературе представлены немногочисленные сведения относительно анализа течения беременности у женщин с оперированными яичниками в анамнезе. Учеными были выделены основные акушерские осложнения: угроза прерывания беременности в разные сроки, плацентарная дисфункция и преэклампсия [9–14]. Анализируя исход гестации установлено, что практически в каждом втором случае роды заканчивались путем операции кесарева сечения, отмечалась повышенная кровопотеря, а послеродовый период осложнялся лохиометрой и инфильтратом послеоперационного рубца [10–13].

Определение факторов риска развития акушерских осложнений у беременных с оперированными в анамнезе яичниками, поможет сформировать схему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий направленных на благоприятный исход беременности.

Совершенствование методов организации лечебного процесса с помощью внедрения научных исследований позволит оптимизировать работу акушеров-гинекологов с помощью персонифицированного подхода к пациенткам с целью повышения качества их репродуктивного здоровья.

Степень научной разработанности темы исследования. В работах ряда ученых доказано отрицательное влияние на реализацию репродуктивной функции хирургического вмешательства на яичниках. Во многом, степень выраженности повреждающего действия зависит от размеров патологического процесса в яичниках, методики и объема выполненной операции, наличия проведенных реабилитационных и противорецидивных мероприятий [3, 15–21]. В современной медицинской практике предпочтение отдается щадящим подходам – лапароскопическим органосохраняющим объемам операции (цистэктомия или резекция яичников) с использованием эндокоагуляции с целью гемостаза [18–20].

Доказано, что операционная травма нарушает кровоснабжение и иннервацию яичников, вызывая дегенеративно-дистрофические процессы с развитием функциональной недостаточности; приводит к дисбалансу в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [3, 18, 22–24]. Удаление яичниковой ткани способствует снижению фолликулярного и овариального резерва; появлению ановуляторных циклов и в дальнейшем развитию бесплодия [3, 22–24]. Согласно имеющимся литературным данным, дисфункция яичниковой системы проявляется не только на этапе планирования беременности, но и в гестационном периоде [10–14]. Исследователями установлено, что выявленные дисгормональные нарушения у беременных с оперированными яичниками являются проявлением функциональной недостаточности желтого тела в I триместре и плацентарной недостаточности – во II и III триместрах [9].

Однако, согласно литературным данным, отсутствует детальная информация о возможных патогенетических механизмах развития гестационных осложнений у беременных с хирургическими вмешательствами на яичниках в анамнезе. Недостаточно изучен гормональный статус. Учеными доказано наличие у женщин с оперированными яичниками в анамнезе гемостазиологических нарушений во время гестации, что требует глубокого изучения системы гемостаза с целью выявления предикторов развития акушерских осложнений и повышения эффективности, за счет их коррекции, лечебных мероприятий.

Таким образом, более детальное изучение этиопатогенетических механизмов развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками позволит разработать комплексную схему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на благоприятное течение и исход беременности.

Цель исследования. Снизить частоту акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками путем разработки и внедрения научно обоснованной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный клинико-статистический анализ медицинской документации для оценки влияния хирургического вмешательства на яичниках, в зависимости от вида овариальной патологии, на развитие акушерских осложнений.

2. Изучить особенности гормонального статуса беременных после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

3. Исследовать уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови и полиморфизм генов фолатного цикла у беременных, с оперативным вмешательством по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

4. Выявить особенности системы гемостаза у женщин после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в течение гестационного периода.

5. Определить факторы риска развития акушерских осложнений у женщин после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ на яичниках в анамнезе.

6. Разработать, внедрить и доказать эффективность научно-обоснованной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Объект исследования – беременность и роды у женщин после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Предмет исследования – клинические особенности течения беременности и родов, гормональный и гемостазиологический статус, уровень ГЦ в крови и полиморфизм генов фолатного цикла.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Научная новизна полученных результатов. Впервые проведена оценка влияния оперативного лечения на яичниках в анамнезе (до настоящей беременности) на развитие у пациенток акушерских осложнений в зависимости от вида овариальной патологии. Выявлено, что у женщин после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ, в отличие от пациенток консервативного лечения данной патологии, значимо чаще отмечалось невынашивание беременности; гестация осложнялась угрозой прерывания, плацентарной недостаточности, преэклампсией. При этом в группах беременных с апоплексией яичников и СПКЯ метод лечения овариальной патологии не оказал значимого влияния на течение гестационного периода.

Дополнены данные относительно особенностей гормонального статуса беременных после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Впервые проведено исследование уровня ГЦ в течение гестационного периода и полиморфизма генов фолатного цикла у беременных после хирургического вмешательства, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе. Дополнены данные относительно факторов, влияющих на повышение уровня ГЦ. Методом корреляционного анализа получены данные о связи ГЦ с полиморфизмом генов фолатного цикла, гормонами и показателями системы гемостаза. Изучены патогенетические механизмы влияния ГЦ на развитие у беременных угрозы прерывания гестации, плацентарной недостаточности, преэклампсии.

Впервые определены факторы риска развития акушерских осложнений у беременных после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Впервые разработана, с учетом выявленных и дополненных звеньев патогенеза акушерских осложнений, схема лечебно-диагностических и

профилактических мероприятий ведения беременных после оперативного вмешательства, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы (НИР) факультета последипломного образования (ФИПО) ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) и научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РЗДПМ), является фрагментом НИР на тему: «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гемостаза и полиорганной недостаточности у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (2016–2019, руководитель НИР – чл.-кор. НАМНУ, д.м.н., профессор Чайка В.К.).

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявленные в ходе исследования признаки овариальной недостаточности у пациенток с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, указывают на необходимость коррекции и поддержания оптимального гормонального статуса с малого срока беременности.

Определена взаимосвязь между уровнем ГЦ свыше 7,8 мкмоль/л (пороговое значение) и риском реализации патологических процессов во время гестационного периода, что подтверждает целесообразность определения ГЦ в течение беременности. Также выявлены предикторы возникновения гипергомоцистеинемии у беременных с оперированными яичниками в анамнезе.

Для практического здравоохранения, путем анализа полученных в результате исследования анамнестических и лабораторных данных, выделены факторы риска развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ.

Для врачей-акушеров-гинекологов разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных, с оперированными

яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, с учетом выявленных факторов риска развития гестационных осложнений.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач определен дизайн исследования, который предполагал три этапа. На I этапе был проведен сопоставительный анализ спектра акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками и у пациенток, которым было проведено консервативное лечение патологии яичников.

Целью II этапа было установление предикторов, ассоциированных с повышенной частотой тех или иных акушерских осложнений у женщин с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

На III этапе был разработан и применен комплексный подход к профилактике акушерских осложнений у женщин с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, а также проведена оценка его эффективности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Произведенное в анамнезе хирургическое лечение, по поводу ДОЯ/ООЯ, значительно повышает у пациенток риск акушерских осложнений.
2. Оперативные вмешательства на яичниках оказывают значительное супрессивное воздействие на стероидогенез с развитием овариальной недостаточности.
3. Гормональный дисбаланс на фоне наступившей беременности служит риском развития гипергомоцистеинемии. В I триместре отмечается обратная корреляционная связь между показателями ГЦ и эстрадиола.
4. С целью профилактики гестационных и фетальных осложнений пациенткам после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, во время беременности показан прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих фолиевую кислоту (800 мкг) для поддержания оптимального уровня ГЦ.
5. В случае гипергомоцистеинемии беременным женщинам показан прием поливитаминов, содержащих повышенные дозы фолиевой кислоты (5 мг), пиридоксина гидрохлорида (4 мг), цианокобаламина (6 мкг).

Личный вклад соискателя. Диссертант самостоятельно провел информационно-патентный поиск о последствиях оперативного вмешательства на яичниках на репродуктивное здоровье по данным как отечественной, так и зарубежной литературы. Определил цель и задачи исследования. Провел сбор первичной документации, отбор пациенток и формирование их в группы. Разработал схему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для беременных с оперированными яичниками (по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе) и произвел оценку ее эффективности. Самостоятельно описал результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим объемом проведенных исследований. Методы математического анализа полученных результатов с применением параметрической, непараметрической, многомерной статистики адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертационной работе выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, а также результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях: I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (19 апреля 2019 г., г. Донецк); научно-практической конференции «Безопасное материнство: современные взгляды и возможности» (19 мая 2017 г., г. Донецк); научно-практической конференции «Роль гемостатических субстанций в акушерской практике» (19 апреля 2017 г., г. Донецк); II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает ... болезнь» (14–15 ноября 2019 г., г. Донецк). Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ РЗДПМ ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (19.12.2019).

Публикации. По материалам и результатам диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, ДОНЕЦКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ, центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка, центральной городской клинической больницы г. Докучаевска.

Материалы диссертационной работы внедрены в педагогический процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии и на кафедре общей практики, семейной медицины ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

По результатам исследования оформлены рационализаторские предложения: «Способ прогнозирования развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками в анамнезе» (№ 6350 от 11.12.2019), «Способ профилактики акушерских осложнений у беременных с оперированными в анамнезе яичниками при гипергомоцистеинемии» (№ 6354 от 09.01.2020) .

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 180 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Основной текст занимает 144 страниц. Библиографический указатель содержит 207 источников, в том числе 139 отечественных и 68 иностранных. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1

ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ В АНАМНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об акушерских осложнениях у беременных с оперированными яичниками

В научной литературе практически отсутствует детальная информация об особенностях течения беременности у женщин с оперированными яичниками в анамнезе, за исключением немногочисленных данных, опубликованных некоторыми отечественными исследователями.

Было установлено, что у беременных, с оперированными вмешательствами на яичниках в анамнезе, гормональные изменения в I триместре свидетельствуют о функциональной недостаточности желтого тела, а во II и III триместре – о плацентарной дисфункции, следствием чего является угроза прерывания беременности и внутриутробная гипоксия плода [9].

Бувевым Ю. Е. (2012) было проведено расширенное исследование, в котором более подробно освещены особенности гестационного периода у женщин, которым в анамнезе проведено хирургическое лечение на яичниках, дополнены данные о роли дисгормональных нарушений и отмечена важность гемостазиологических сдвигов в реализации неполноценного процесса имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [10]. Согласно приведенным данным, лидирующие позиции в структуре акушерских осложнений занимали: в I и II триместрах – угроза прерывания беременности (соответственно 52 % и 46 %), во II и III триместрах – плацентарная недостаточность (34 % и 24 %), анемия (26 % и 30 %), преэклампсия (18 % и 44 %). Анализ исхода беременности показал, что у 16 % пациенток роды были преждевременными и в 68 % случаев закончились путем операции кесарева сечения. Сформулирована прогностическая модель оценки риска перинатальных осложнений в данном исследовании с

учетом наличия данных: оперативного вмешательства, по поводу ДОЯ до настоящей беременности, перманентной угрозы прерывания беременности, тяжести течения гестоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока в 28–36 недель, активации вирусно-бактериальной инфекции. Чувствительность прогностического алгоритма неблагоприятного исхода составила 93,3 %, специфичность – 89,7 %, эффективность – 90 %. Представленная модель прогнозирования перинатальных исходов у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, была эффективна в применении со II триместра [10].

Катюшиной В. О. (2014) проведено исследование оценки функциональной способности фетоплацентарного комплекса беременных, ранее оперированных по поводу овариальных образований, и сделан вывод о высоком риске плацентарных нарушений (52,1 %), поздних гестозов (39,1 %), угрозы прерывания беременности (46,3 %), преждевременных родов (24,1 %). Установлено, что у всех пациенток с оперированными яичниками в анамнезе в течение гестационного периода значимо чаще выявлялись более двух осложнений, родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения, наблюдалась повышенная кровопотеря, а послеродовой период чаще осложнялся лохиометрой и инфильтратом послеоперационного рубца [11–13].

Кавтеладзе Е. В. (2014) дана оценка течения беременности у женщин с оперированными яичниками в зависимости от наличия в анамнезе одностороннего или двустороннего овариального образования. Отмечено, что частота акушерских осложнений при этом составляла соответственно 32 % и 100 %. Оценка исходов гестации показала, что у пациенток с двусторонним патологическим процессом в яичниках в 2 раза чаще беременность заканчивается самопроизвольным абортом (58 % против 27 %) и в 5 раз чаще роды заканчиваются оперативным путем (80 % против 16 %) [25].

Дальнейшее изучение особенностей гестации у беременных с хирургическим лечением на яичниках представлено в работе Кравченко Т. Г. (2015), где расширены представления о значении гормональной недостаточности,

активации инфекционного процесса, тромбофилических нарушениях в формировании неблагоприятного течения гестационного периода. Так, отмечено, что у 80 % женщин с оперированными яичниками была диагностирована генетическая тромбофилия, причем у каждой второй выявлялись генетические нарушения в фоллатном цикле. Установлено, что у женщин с оперированными яичниками по поводу апоплексии беременность осложнялась невынашиванием, преэклампсией, анемией, преждевременным разрывом плодных оболочек, быстрыми родами, патологической кровопотерей. Доказано значение прегравидарной подготовки в продуктивности благополучных репродуктивных исходов. Так, при гипергомоцистеинемии применялись витамины группы В, при повышении агрегационной способности тромбоцитов – антиагреганты, а при возникновении гиперкоагуляционного синдрома назначались антикоагулянты в терапевтических дозах [14].

В недавно проведенном исследовании Гасымовой Д. М. (2018) подтвержден высокий риск невынашивания беременности у пациенток с ОЯ в анамнезе: замершая беременность – до 16 %, самопроизвольный аборт – до 28 % [1].

1.2. Факторы риска развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками

В современной гинекологической практике большое внимание уделяется оперативному лечению различных патологических процессов на яичниках [15, 27]. При этом наиболее распространенными показаниями к хирургическому вмешательству на яичниках являются: ДОЯ/ООЯ, СПКЯ, апоплексия.

Установлено, что едва ли не каждой четвертой пациентке стационарного звена необходимо urgentное оперативное вмешательство [5].

Многие исследователи утверждают, что опухоли яичников, наряду с миомой матки, лидируют по распространенности новообразований женской половой системы [20–24, 28]. В последние годы отмечена тенденция, к

увеличению частоты ДОЯ/ООЯ в структуре всех опухолей генитальной системы – с 6–11 % до 19–25 % [3, 26, 27, 29, 30].

В подавляющем большинстве случаев (75–87 %) процесс имеет доброкачественный характер, соответственно, удельный вес злокачественного гистотипа достигает 13–21 % [3, 20, 21, 31]. По некоторым данным, в 3,2 % случаев опухоль яичников выявляется только во время беременности и при этом в 6,8 % имеет злокачественное происхождение [31].

В структуре острой гинекологической патологии около 25 % занимают острые воспалительные заболевания придатков матки, 19 % – апоплексия яичников и 8 % – перекрут придатков матки. При этом, в 40 % случаев у женщин с апоплексией яичников, до 8 % случаев – при перекруте придатков матки, до 10 % случаев – при гнойных формах воспалительных заболеваний придатков матки требуется urgentная оперативная помощь [5].

Распространенность СПКЯ составляет от 1 % до 15 % и в 55–91 % случаев является причиной ановуляторного бесплодия [4].

В многочисленных работах акцентировано внимание на анализе возрастных характеристик пациенток с оперированными яичниками, большинство из которых – женщины активного фертильного периода [27, 32]. Несомненно, данный факт подчеркивает важность диспансеризации данной категории женского населения с целью поддержания адекватного репродуктивного потенциала.

В настоящее время приоритетным направлением в хирургическом лечении различных патологических процессов яичника является проведение лапароскопического доступа с органосохраняющим объемом операции и применение эндокоагуляции с целью гемостаза [3, 15–21, 27, 31, 33–36]. Преимущество эндоскопических методик в оперативной гинекологии связано с малой инвазивностью, снижением частоты и выраженности послеоперационных осложнений, что позволяет уменьшить сроки пребывания пациенток на стационарном лечении и повысить эффективность реабилитационных мероприятий [20, 21, 31, 34–38]. Также доказано, что после лапароскопических операций отмечается улучшение не только физического

здоровья пациенток, но и психоэмоционального статуса, что способствует повышению качества их жизни [36].

Вместе с тем, такие факторы, как выраженный спаечный процесс, тяжелая экстрагенитальная патология, ожирение, большие размеры и пограничный характер яичниковых образований (недостаточный хирургический доступ и отсутствие абластичности операции) служат показанием к выполнению лапаротомического доступа [20, 21].

В исследовании, посвященном лечению серьезных пограничных опухолей яичников при проведении повторных операций у пациенток, которым проводилась резекция яичника лапароскопическим доступом, остаточная опухоль выявлена в 71,4 % случаев, а при лапаротомии – 18,7 % случаев [6]. Данное заключение подтверждает необходимость избирательного и взвешенного подхода к тактике и стратегии лечения женщин с овариальными образованиями.

В современной литературе весьма актуален вопрос щадящего объема хирургического лечения, и большинство авторов указывают на необходимость проведения органосохраняющих операций с целью восстановления и реализации женщиной репродуктивной функции [1–3, 20–24, 31, 39]. Так, женщинам от 18 до 44 лет рекомендовано выполнять лапароскопическую операцию с органопластическим объемом (цистэктомия или резекция яичников), а в случае подозрения на пограничный или злокачественный процесс яичника рекомендовано проведение аднексэктомии, резекции контрлатерального яичника и большого сальника [31].

По мнению некоторых ученых, при резекции контрлатерального яичника в каждом втором случае при гистологическом исследовании операционного материала патологический процесс не был выявлен, в каждом четвертом случае (24,5 %) удаление неизмененного яичника не было оправдано [6].

Относительно влияния объема выполненного хирургического вмешательства на репродуктивную функцию отмечено, что после резекции яичников (в отличие от цистэктомии) значительно снижается функциональная способность и овариальный резерв яичников [20, 21]. Следует учитывать, что при

двусторонней резекции яичников или субтотальной овариоэктомии у женщин фертильного возраста вышеуказанные изменения усугубляются, ухудшается качество жизни и снижается фертильность [40, 41]. В 47,1 % случаев при гистологическом исследовании отмечено, что выполненный объем операции мог быть более щадящим [40].

По некоторым данным, даже при минимальном инвазивном вмешательстве на яичниках, например, при цистэктомии в случае эндометриoidных и дермоидных образований, вне зависимости от использованного метода гемостаза, существенно снижается овариальный резерв [22–24].

Однако, согласно данным многочисленных ученых установлено, что несмотря на преимущество лапароскопических методик в лечении овариальных образований, использование с целью гемостаза высоких энергий в значительной степени оказывает влияние на функциональную способность яичников [22–24, 27, 29, 42–44].

В контексте изучения степени инвазивного влияния методов остановки кровотечения на овариальную ткань нет единого мнения ученых о наиболее безопасной методике. Тем не менее, доказано, что к наиболее щадящему методу можно отнести аргоноплазменную коагуляцию, тогда как использование биполярной электрокоагуляции является более травматичным за счет отсроченного коагулирующего воздействия и неконтролируемой глубины воздействия [22–24, 27, 42, 45–47]. Кроме того, изучение оценки зоны повреждения яичников позволило сделать вывод, что травматизация овариальной ткани происходит не только в зоне некроза, но и за ее пределами [27].

Вместе с тем, другие ученые считают применение лигатурного гемостаза и аргоноплазменной коагуляции более приемлемым, по сравнению с биполярной электрокоагуляцией и монополярной коагуляцией, в связи с менее выраженными показателями антимюллерова гормона и фолликулостимулирующего гормона (соответственно, в 1,4 и 1,5 раза выше, чем при электрокоагуляции), в том числе с менее выраженными нарушениями менструального цикла (НМЦ) и функциональной способности яичников [22–24, 26, 45–47].

Несмотря на то, что некоторые исследователи считают лапаротомию с применением монополярной коагуляции более целесообразной в сохранении фертильности, другие ученые утверждают, что данный метод приводит к выраженной деструкции овариальной ткани [29, 42, 43]. По наблюдениям специалистов, альтернативным методом лигатурному гемостазу и аргоноплазменной коагуляции является использование местных гемостатических средств [26, 44].

Установлено, что после оперативного лечения с удалением 50 % яичниковой ткани у большинства женщин появляются нарушения менструальной и репродуктивной функции, эндокринопатии, нейровегетативные расстройства [48].

По мнению ученых, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и вегетативной нервной системы у 52–60 % пациенток, которым было проведено хирургическое вмешательство в связи с апоплексией яичника, проявляется в виде нормогонадотропной гипофункции яичников [43].

Доказано, что не только операционная травма, но и патологический процесс в яичниках приводит к глубоким нейрососудистым, морфофункциональным нарушениям, оказывая неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему женщин [3, 18, 22–24, 27, 41]. Известно, что нарушение кровоснабжения и иннервации в яичниках приводит к гибели части генеративных элементов, а операционное воздействие и удаление яичниковой ткани усугубляет данный процесс, приводя к снижению фолликулярного запаса и формированию овариальной недостаточности [3, 18, 22–24, 27, 41, 43, 49, 50].

Многие авторы уделяют внимание оценке функциональной способности яичников после оперативного вмешательства [3, 18, 22–24, 27, 41]. Понятия фолликулярный и овариальный резерв не являются равнозначными: так, первое отражает количество фолликулов, второе – свидетельствует об их функциональной способности [3, 43, 51]. Доказано, что снижение фолликулярного и овариального резерва может быть причиной бесплодия за счет овуляторных нарушений в естественных циклах. Учеными выявлено снижение

секреции лютеинизирующего гормона, выработки прогестерона и эстрадиола при субтотальной резекции яичников [48].

Исследования овариальной функции в различные временные промежутки после операции показали, что в течение 6 месяцев после органосохраняющего хирургического вмешательства у пациенток наблюдались признаки преждевременного истощения яичников, а при увеличении длительности послеоперационного периода снижалась их функциональная способность [43].

При изучении овариального резерва у женщин с оперированными яичниками исследователями были выявлены предикторы его снижения: двусторонняя резекция яичников (в 9,8 раза), резекция правого (в 8,7 раза) или левого (в 5,7 раза) яичника, а также аднексэктомия справа (в 8,1 раза) [52].

Имеются данные об однозначной необходимости изучения функциональной способности яичников не только после, но и перед хирургическим лечением для определения объема операции и оценки возможности реализации генеративной функции женщины в перспективе [29, 39, 51]. Также имеются указания о зависимости выраженности яичниковой недостаточности от возраста пациенток, гистотипа, размеров и расположения яичникового образования [22–24].

Между тем известно, что наличие эндометриом является фактором риска репродуктивных нарушений на дооперационном и послеоперационном этапах [22–25, 39, 51, 53–55]. Существует мнение, что сам факт хирургического вмешательства у женщин с эндометриоидными кистами яичников является риском бесплодия, а повторные операции, в том числе после двусторонней цистэктомии, приводят к синдрому истощенных яичников [56–64]. Данные об эффективности оперативного лечения эндометриоидных кист яичников в сравнении с выжидательной тактикой у женщин с бесплодием также весьма противоречивы [56, 64–67].

Для оценки овариального резерва используются такие показатели как антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, объем яичников и число антральных фолликулов [29, 51]. Установлено, что для реализации репродуктивной функции женщине необходим, как минимум, один полноценный

яичник объемом 8–9 см³, не менее пяти антральных фолликулов, показатель антимюллера гормона ≥ 1 нг/мл, адекватная менструальная функция [29]. Проведенное в течение двух лет исследование уровня антимюллера гормона у прооперированных женщин показало, что снижение его уровня не уменьшало фертильность женщин, а спонтанная беременность наступила только при нормальном овариальном резерве до и после операции [7, 68–71].

По наблюдениям специалистов, при апоплексии яичников до операции отмечается незначительное снижение овариальной функции, в то время как после проведенного хирургического лечения овариальный резерв может снижаться до 40 %, а при повторных операциях – до 70 % [5].

Принимая во внимание овариальную недостаточность у женщин с оперированными яичниками, большинству из них требуются вспомогательные репродуктивные технологии. Однако при двусторонней резекции яичников данные мероприятия менее эффективны [41, 72, 73]. Пациенткам с единственным яичником в случае отсутствия беременности в течение шести месяцев, рекомендовано для реализации репродуктивной функции применение вспомогательных репродуктивных технологий [29]. По мнению некоторых ученых, после органосохраняющих операций по поводу апоплексии, у 50 % пациенток возникает самостоятельно беременность [5].

Предметом специального изучения явилась оценка кровоснабжения эндометрия у женщин с оперированными яичниками и с бесплодием, поскольку его снижение может указывать на причину неудачных попыток. Отмечено, что у пациенток со сниженным овариальным резервом перфузия эндометрия осуществляется хуже, чем у здоровых женщин [74].

Однако, в отличие от традиционного объема лечения женщин с доброкачественными и пограничными образованиями яичников, органосохраняющая тактика может повышать риск рецидива в 2–4 раза [6, 20, 21, 75]. Доказано, что в послеоперационном периоде по поводу эндометриоидных кист яичников в 89 % случаев возникает рецидив на месте ранее оперированного яичника [76, 77]. Представленные данные указывают на необходимость

диспансеризации женщин с оперативными вмешательствами на яичниках и назначения противорецидивного лечения [76].

Большое количество публикаций охватывают проблему формирования спаечного процесса при хирургическом вмешательстве. Учеными определена роль сосудистого эндотелиального фактора роста не только в процессе ангиогенеза, но и в образовании плотной соединительной ткани спаек [78–80].

По некоторым данным, спаечный процесс отсутствует при лапароскопии в 52,6 % случаях в отличие от лапаротомного доступа. Изучение степени выраженности спаечного процесса в гинекологической практике показало, что в 52,6 % случаев чаще встречается III–IV стадия, против 47,4% случаев – при I–II стадии [34]. В настоящее время разработаны различные методы профилактики спаечной болезни: противоспаечные барьеры, иммуномодулирующая, противовоспалительная, ферментотерапия [49, 81].

Очевидно, что высокая частота рецидива заболевания после хирургического лечения на яичниках и неблагоприятное влияние операции на репродуктивное здоровье женщин показывают значимость реабилитационных и профилактических мероприятий, а также необходимость диспансерного наблюдения данной категории пациенток для сохранения генеративной функции и улучшения качества их жизни [14, 34, 44, 82, 83].

Доказано, что внедрение в оперативную гинекологию концепции Fast track surgery позволит уменьшить сроки пребывания пациенток в стационаре и улучшить реабилитационный период [35].

Разработка и внедрение в оперативную практику новых высокотехнологичных методик позволит увеличить эффективность хирургического лечения и реабилитационного процесса, а также сохранить репродуктивное здоровье женщин [34, 81].

Применение щадящих хирургических методик у женщин репродуктивного возраста и высокая частота рецидива ДОЯ/ООЯ, указывает на необходимость использования методов медикаментозного, противорецидивного лечения в зависимости от гистотипа овариального образования.

Так, доказана эффективность использования агонистов гонадотропин релизинг-гормона и прогестинов у женщин с бесплодием в качестве противорецидивной терапии эндометриоза, в то время как применение комбинированных оральных контрацептивов не показало значимого результата [44]. В то же время, есть данные в качестве реабилитации у женщин с оперированными яичниками применения комбинированных оральных контрацептивов, с целью временного подавления овуляции [14, 49].

Кроме того, существуют множество данных о взвешенном подходе к назначению эстроген-гестагенсодержащих препаратов пациенткам с учетом тромботического риска. Как вариант, в данных ситуациях возможно назначение циклической витаминотерапии совместно с гестагенами [14].

Согласно некоторым данным, отсутствие реабилитационных мероприятий у женщин с оперированными яичниками по поводу апоплексии яичников приводит к бесплодию (42–60 %) и развитию спаечного процесса (99 %) [5].

Учеными изучен комплекс реабилитационных мероприятий у женщин с оперированными яичниками по поводу апоплексии, который включал применение электро-лазеро-магнитной, антикоагулянтной, пиеллоидотерапии и доказана эффективность разработанного алгоритма для фертильности пациенток [14]. Так, назначение в послеоперационном периоде у женщин транскраниальной электростимуляции в 90 % случаях восстанавливает нормальный менструальный цикл и в 4 % имеет противорецидивный эффект [44].

Доказано, что в качестве патогенетической профилактики онкозаболеваний эффективно использование препаратов эпигенетического действия, подавляющих пролиферацию клеток новообразований [20, 21].

Однако реабилитация женщин с оперированными яичниками нуждается в усовершенствовании в связи с развитием современных технологий и нового подхода к ведению данной категории пациенток [5].

Таким образом, проведенные реабилитационные мероприятия позволят профильтровать рецидив патологического процесса, и сохранить репродуктивную функцию женщин с оперированными в анамнезе яичниками

путем баланса гормонального профиля, оказывающего влияние и на метаболические процессы, в частности на обмен гомоцистеина [84].

Большое количество работ посвящено изучению влияния гипергомоцистемии на течение беременности. Однако нет единого мнения относительно максимального порогового уровня ГЦ в крови у беременных и, как следствие, интерпретации понятия гипергомоцистеинемии. По мнению многих ученых, предельно допустимые значения ГЦ варьируют от 5 до 15 мкмоль/л [84–88]. Кроме того доказано прогрессивное снижение гомоцистеина от I к III триместру беременности [89, 90].

Что касается механизмов метаболизма ГЦ, то выделяют два пути его инактивации: путем реметилирования до метионина за счет 5-метилтетрагидрофолата с помощью фермента метионин-синтетазы и витамина В12 и путем транссульфирования до цистеина за счет бетаина с помощью фермента бетаин-гомоцистеин-метил-трансферазы и витамина В₆ [86, 90–95]. Имеются указания на еще одну реакцию реметилирования, которую контролирует бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза-2 [96].

Доказано, что эстрогены изменяют метаболизм метионина путем влияния на процесс транссульфирования, поскольку эстрогены посредством активации цистатион-В-синтетазы способствуют переходу ГЦ в цистеин, в то время как андрогены, наоборот, вызывают гипергомоцистеинемиию [97, 98]. Имеются указания на то, что применение комбинированных оральных контрацептивов, содержащих синтетические эстрогенгестогенные компоненты увеличивают уровень ГЦ [97, 98].

Среди причин повышения уровня ГЦ в крови, выделяют экзогенные (несбалансированное питание, курение, злоупотребление алкоголем или кофе, экстрагенитальные заболевания, прием лекарственных препаратов, блокирующих или нарушающих всасывания фолатов) – на их долю приходится до 70 % и эндогенные (генетические дефекты ферментов фолатного цикла), на долю которых приходится 30 %, факторы [84, 86, 91, 99].

Доказана важная роль фолатной насыщенности организма в инактивации ГЦ, поскольку основные механизмы фолатного дефицита связаны с недостаточным поступлением, нарушением всасывания, повышенной потребностью или их потерей [84, 86, 91].

ГЦ является цитотоксической аминокислотой, которая оказывает разнонаправленное повреждающее действие, с преимущественным поражением сердечно-сосудистой и нервной системы, а также способствует развитию акушерских осложнений [85, 86, 89, 91, 99–111].

Также ГЦ нарушает функционирование системы гемостаза на всех ее направлениях: сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом звеньях [99–111]. Его повреждающее действие на сосудистую стенку заключается в скоплении липопротеинов низкой плотности и формировании атеросклеротических бляшек [85, 91, 99, 108]. Кроме этого, ГЦ активизирует свободнорадикальное и перекисное окисление липидов, приводит к уменьшению образования оксида азота и релаксирующего фактора. Таким образом, происходит снижение пластичности и регенеративной способности сосудистой стенки, в том числе вазодилатирующей способности [86, 89, 91, 99–111].

При избыточной концентрации ГЦ происходит нарушение электролитных процессов путем снижения активности Na-K-АТФазы, что приводит к иммунологическим изменениям в сторону преобладания Т-хелперов 1 типа [108]. Также происходит сдвиг равновесия синтеза прокоагулянтов и антикоагулянтов, в сторону преобладания тромбосана А2. Снижение выработки оксида азота, простациклина, активности Na-K-АТФазы оказывает мощное сосудосуживающее действие и приводит к повышению тромбогенной агрегации, рискам тромбообразования, а в результате – к нарушению микроциркуляции в тканях [85, 91, 108].

Отмечено, что при гипергомоцистеинемии ингибируется функция естественных антикоагулянтов и активируются факторы свертывания: V, X, XII [86, 91].

ГЦ изменяет функциональную способность тканевого активатора пламиногена, повышает взаимодействие липопротеина с фибрином, что приводит к торможению процессов фибринолиза [86, 91].

Установлено, что ГЦ снижает метилирование в клетке, приводит к развитию хромосомных аббераций у плода и запускает процесс апоптоза, воздействуя на быстроделющиеся клетки. Доказано, что гипергомоцистеинемия вызывает неврологические, сердечно-сосудистые и опорно-двигательные формы патологии, имеются данные о ее негативном влиянии на интеллектуальное развитие детей [91–95, 99, 108, 112, 113].

Гипергомоцистеинемия является риском развития аутоиммунных процессов за счет N-гомоцистеинирования отдельных белков с развитием протеиновых структур, обладающих аутогенными свойствами и способных запускать выработку аутоантител [99, 108].

Следствием гипергомоцистеинемии является эндотелиопатия, микротромбообразование в сосудах хориона и плаценты, ухудшение микроциркуляции, что способствует развитию таких гестационных осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипотрофия плода и рождение детей с низкой массой тела [85, 86, 89, 91, 99–113]. Некоторые ученые не указывают на связь повышенного уровня ГЦ с развитием преждевременной отслойки плаценты, несмотря на то, что частота гипергомоцистеинемии у пациенток составила 36,8 % [101]. Однако имеются указания, что при концентрации ГЦ в сыворотке крови более 9 мкмоль/л повышается риск развития преэклампсии на 32 %, а преждевременных родов – на 38 % [92–95].

При изучении риска развития преждевременных родов у пациенток с гипергомоцистеинемией учеными отмечено повышенное образование провоспалительных интерлейкинов-1 и -6 как возможного предиктора данного осложнения [100].

При изучении взаимосвязи гормонов с концентрацией ГЦ в крови была выявлена положительная его корреляция с прогестероном и отрицательная – с эстриолом [114].

Дальнейший анализ этого вопроса показал потенцирующее действие гиперандрогении на образование ГЦ и снижение эффективности этиопатогенетического лечения женщин с гипергомоцистеинемией [98].

Имеются указания на важную роль сочетания гормональных нарушений при гестации (гипоэстрогении и гипопрогестеронемии) с избыточной продукцией ГЦ при невынашивании беременности. Установленная обратная корреляционная связь между уровнем свободного эстриола и ГЦ в I и во II триместрах гестационного периода указывает на дисфункцию фетоплацентарного комплекса [115].

По некоторым данным, у женщин со сниженной функцией щитовидной железы также выявляется гипергомоцистеинемия [84, 99]. Однако у беременных с оперированными яичниками не проводилось исследование корреляционной зависимости между гормонами и гомоцистеином.

Полиморфизм генов фолатного цикла как причина гипергомоцистеинемии является провоцирующим фактором в развитии осложнений беременности [84, 91–95, 99, 104, 111–113, 116, 117]. Так, установлено, что полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T связан с наиболее низкой ферментативной активностью: у европейцев при гомозиготной форме носительства дефектного гена усваивается лишь около 20 % поступившей с пищей фолиевой кислоты, при гетерозиготной – около 60 % [99, 112, 113]. В итоге, низкий уровень фолатов в сыворотке крови приводит к гипергомоцистеинемии с развитием акушерских осложнений [92–95]. В 14 раз увеличивается риск прерывания беременности при наличии аллелей гена MTHFR C677T у эмбриона [93].

Установлено, что у женщин с полиморфизмом гена MTHFR значимо чаще выявляются изменения гематологических показателей в виде тромбоцитопении, анемии, гипергомоцистеинемии; в том числе, увеличивается степень агрегационной способности тромбоцитов и активизируется коагуляционный

каскад [84, 118]. В отечественной литературе указано, что у беременных с мутацией данного гена в 86,4% случаях течение гестации осложняется кровотечением [92–95]. Данные зарубежных источников также подтверждают высокий риск невынашивания беременности, плацентарной дисфункции, преждевременной отслойки плаценты [119–123]. Тем не менее, некоторые отечественные авторы опровергают связь мутации гена MTHFR с риском развития плацентарной недостаточности [116].

Известно, что мутация гена метионин синтазы редуктазы (MTRR) ассоциирована с врожденными пороками развития, привычным невынашиванием беременности, угрозой ее прерывания, аномальным расположением плаценты [99, 117, 118].

Изучая полиморфизм гена метионин синтазы (MTR), ученые пришли к выводу об ассоциации его с наследственной предрасположенностью к ожирению, а также к невынашиванию беременности, формированию внутриутробных дефектов развития плода, плацентарным изменениям, задержки роста плода и сниженным адаптационным ресурсам недоношенных детей [99, 116–118].

Таким образом, наличие гормональных и метаболических нарушений после оперативных вмешательств на яичниках в анамнезе, генетических полиморфизмов фолатного цикла в сочетании с пусковыми факторами (неправильный образ жизни и питания, заболевания желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, прием определенных лекарственных препаратов) способствуют реализации каскада патологических процессов, негативно влияющих на репродуктивное здоровье женского населения.

1.3. Профилактика осложнений гестационного периода у женщин с оперированными в анамнезе яичниками

Установлено, что коррекция фолатного дефицита достигается путем увеличения приема продуктов, содержащих естественные фолаты, приема

синтетической фолиевой кислоты, фортификации пищевых продуктов [84–86, 92–95, 107, 111, 124].

Естественные фолаты содержатся в продуктах растительного (овощи с зелеными листьями и зелень, фрукты, арахис и зерна злаковых) и животного происхождения (печень, почки, яйца и сыр) [86].

Согласно данным зарубежной литературы, в некоторых странах на государственном уровне внедрена программа фортификации пищевых продуктов для обеспечения необходимого фолатного статуса у женщин репродуктивного возраста. Как результат, на 70–75 % снижается частота пороков нервной трубки, а гестационный период протекает с меньшим количеством осложнений. Доказано, что адекватный пищевой рацион в 54 % случаях способствует снижению частоты преждевременных родов, в 96 % – рождению детей с нормальной массой тела, снижению мертворождений на 40 %. Поэтому обучение беременных правильному питанию является одним из рычагов снижения риска акушерских и перинатальных осложнений [125–139].

Нет единого мнения о дозировке и временном промежутке применения фолатов у женщин как на прекоцепционном этапе, так и в течение беременности и после родов. Ситуация осложняется наличием большого спектра предлагаемых препаратов, содержащих 0,4 мг, 0,8 мг, 1 мг, 5 мг фолиевой кислоты.

Согласно регламентирующим документам (Приказ № 417 Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, Приказ № 572 МЗ РФ), беременные до 12 недель гестации должны получать 400 мг фолатов в сутки [140, 141].

Однако же имеются данные о значимом снижении рисков неблагоприятного течения гестации при назначении фолатов на прегравидарном уровне [85, 86, 92–95, 111, 129–148]. Так, согласно данным Международной федерации акушерства и гинекологии (2015) прием 400 мкг фолиевой кислоты в сутки рекомендовано начинать с прегравидарного периода и I триместр беременности включительно [149].

Согласно данным исследований в Российской Федерации, у 40–60 % населения выявлен дефицит витаминов группы В, только десятая часть пациенток

репродуктивного возраста получает микронутриенты на прегравидарном этапе, а треть из них начинает прием поливитаминов только со II триместра [85, 86]. В последнее время выросла частота пороков развития плода в I триместре, что указывает на необходимость дотации фолатов на этапе прекоцепционной подготовки [85, 86, 92–95, 124, 129–132, 135–139].

Установлено, что прием женщиной фолиевой кислоты до зачатия снижает частоту преждевременных родов на 60–70 %, тогда как в случае приема препарата после зачатия эффективность терапии едва достигает 30–50 % [92–95, 111]. Также на 26 % снижается частота развития врожденных пороков сердца, в том числе на 40 % – дефекта сердечной перегородки, при том, что распространенность дефекта нервной трубки составляет 68 % среди всех видов аномалии, а выявляемость данной патологии в России составляет 0,5 %, а европейских странах 1 на 1000 новорожденных [85, 91–95].

Многочисленными исследованиями установлено, что прием фолатов оказывает защитное действие в отношении врожденных пороков развития плода, отмечена отрицательная корреляционная зависимость с риском развития когнитивных нарушений, аутизма и шизофрении у детей [92–95, 111, 126, 130, 135, 145, 148, 150–158].

Изучение уровня фолатов в крови у матери и пуповинной крови показало наличие между ними положительной корреляции, а между концентрацией ГЦ и фолатов в пуповинной крови – отрицательной, что указывает на влияние фолатного дисбаланса у матери на метаболизм фолатов у плода и развитие гестационных осложнений [146].

Согласно рекомендаций экспертов Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины предлагает дифференцированный подход к назначению фолатов с учетом низкого, умеренного или высокого риска. Так, женщинам еще на этапе планирования беременности за 2–3 месяца до зачатия, в течение всей беременности и 4–6 недель после родов следует получать фолиевую кислоту в дозировке 400 мкг в сутки при низком риске и 1000 мкг – при умеренном риске. Также есть рекомендации о приеме пациентками с высоким

риском в прегравидарном периоде и в течение 12 недель беременности 4000 мкг фолатов, а в дальнейшем – около 800 мкг фолиевой кислоты в составе поливитаминных комплексов [109].

Многие эксперты отмечают более высокую эффективность поливитаминов в коррекции фолатных нарушений и профилактики любых пороков развития плода в сравнении с монопрепаратами фолиевой кислоты, что объясняется синергичным действием витаминов и минералов между собой. Так, назначение 800 мкг фолиевой кислоты на 70% уменьшает риск дефекта нервной трубки, а прием фолатов в составе витаминно-минерального комплекса повышает показатель эффективности до 92% [111, 126, 130, 135, 144, 146–157].

Что касается длительности приема фолатов, то по данным регламентирующих документов, указывается срок до 12 недель гестации, однако многочисленные данные свидетельствуют о целесообразности применения фолатов за 2–3 месяца до, во время и в течение 4–6 месяцев после беременности [92–95, 111, 130–156].

Большое количество работ посвящено принципам лечения беременных при наличии у них избыточного уровня гомоцистеина. Кроме того, имеются указания на необходимость определения концентрации ГЦ в сыворотке крови у беременных. Долгое время считалось, что именно назначение повышенных доз фолиевой кислоты способно нейтрализовать избыток данной аминокислоты [84, 103, 104, 113, 117, 124, 134, 144, 146, 148, 150, 153].

Однако назначение фолиевой кислоты требует объективного подхода с контролем уровня ГЦ. По некоторым данным, дети, матери которых получали 5000 мкг фолиевой кислоты в сутки, имели более низкие показатели психомоторного развития в сравнении с детьми, чьи матери получали дозировку 400 мкг. В то же время, имеются данные о том, что высокая доза поступления в организм матери синтетических фолатов отражается на состоянии плода и новорожденного и проявляется повышенным риском инфекционно-воспалительных и аллергических процессов дыхательной системы, инсулинорезистентности, ожирения, злокачественных процессов, нарушением

когнитивных способностей и зрения [92–95]. При этом представленные данные имеют противоречивый характер [86].

Внедрение в медицинскую практику исследований полиморфизма генов фолатного цикла у пациенток с гипергомоцистеинемией способствовало выработке новых подходов и в лечебной стратегии. Понимание механизма ферментативного дефицита в случаях наличия у женщины дефектного гена MTHFR, способствовало внедрению в клиническую практику активной формы фолиевой кислоты – L-метилфолата [85, 117]. Установлено, что назначение содержащих метафолин витаминно-минеральных комплексов снижает риск преэклампсии и плацентарных нарушений у беременных и повышает адаптационные возможности новорожденных [85, 92–95, 107].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о необходимости дотации фолатов на этапе планирования и в течение всей беременности, а также в послеродовом периоде. При этом остается открытым вопрос относительно оптимальной дозировки фолиевой кислоты беременным в составе витаминно-минеральных комплексов в виде синтетических форм или естественных фолатов [84, 103, 104, 113, 117, 124, 134, 144, 146, 148, 150, 153–168].

Ограниченное количество работ по восполнению фолатного дефицита у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом подтверждает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [160–185].

Кроме нормализации уровня ГЦ у беременных, важно поддерживать у них оптимальный уровень прогестерона в крови, как главного гормона гестации, и вопрос, какому препарату прогестерона отдать предпочтение, остается открытым [186–193].

В зарубежной и в отечественной литературе имеются данные, подтверждающие протективное действие гестагенов на течение беременности, вместе с тем прием беременными одновременно нескольких форм прогестерона недопустим.

Действие прогестерона на реализацию гестации бесспорно: участие в процессах овуляции, влияние на подготовку эндометрия к имплантации

бластоцисты за счет рецепторной активности и характерных морфологических изменений, развитие и васкуляризация миометрия, препятствование сокращению матки через влияние на концентрацию внутриклеточного кальция, уровень простагландинов, уровень релаксина и окситоцина; подавление иммунной системы матери, стимуляцию глюкогенеза, синтез и секрецию белков, метаболизм циклических нуклеотидов. Кроме этого, прогестерон снижает перекисное окисление липидов, уменьшая повреждение клеток свободными радикалами [186–195].

Имеются данные о нейропротективном действии прогестерона, описывающие взаимосвязь гипопрогестеронемии у матери с риском развития аутизма у ребенка [196, 197].

Доказано, что прием гестагенов женщинами с привычным невынашиванием беременности значительно снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений. Также описаны примеры целесообразности гестагенной поддержки у беременных с репродуктивными потерями в анамнезе, при диагностированной гипопрогестеронемии во время беременности, а также при истмико-цервикальной недостаточности [198–207].

В структуре всех акушерских осложнений угроза прерывания беременности в I триместре занимает лидирующие позиции. Ввиду особой значимости I триместра, происходящие в нем процессы имплантации, эмбриогенеза и плацентации определяют настрой организма на течение всего гестационного периода. В связи с тем, что эндокринологические изменения (неполноценная лютеиновая фаза и гиперандрогения различного генеза) вносят дисбаланс в этот процесс, коррекция гормональных нарушений является залогом благоприятного исхода гестации [200–208]. Этим обусловлено прегравидарное применение препаратов прогестерона пациентками с некоторой эндокринологической патологией (СПКЯ, гиперандрогенизмом и гиперпролактинемией, заболеваниями щитовидной железы).

Резюмируя проведенный литературный обзор, следует подчеркнуть, что хирургическое вмешательство на яичниках оказывает негативное влияние на

репродуктивное здоровье женщин. Доказана и обоснована целесообразность эндоскопических органосохраняющих операций, в то же время вопросам профилактических мероприятий уделено недостаточное внимание.

Что касается особенностей течения беременности у данной категории женщин, то данные по этому вопросу скудные.

Также недостаточно информации относительно влияния повышенной концентрации ГЦ и полиморфизма генов фолатного цикла на гестационные осложнения. В доступной литературе практически отсутствует анализ гормонального статуса у данной категории беременных. Нет работ, посвященных прогнозированию риска акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками.

Таким образом, сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женского населения является важной как медицинской, так и государственной задачей. Количество оперативных вмешательств на органах малого таза, в том числе на яичниках, определяет увеличение числа акушерско-гинекологических осложнений у женщин. Поэтому внедрение в современную акушерско-гинекологическую практику патогенетически обоснованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позволит улучшить состояние здоровья беременных с оперированными яичниками в анамнезе и увеличит их репродуктивный потенциал, что и стало целью нашей работы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методологический подход

Работа выполнялась в течение 2013–2019 гг. в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД); на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (генеральный директор ДРЦОМД, заведующий кафедрой – член-корреспондент НАМНУ, д. м. н., профессор Чайка В. К.) и на базе НИИ РЗДПМ ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (директор – к. м. н. Золото Е. В.), а также в лабораториях КДЛ ООО «Медицинский центр охраны материнства и детства», «Диагностик Пастер».

С целью определения взаимосвязи выполненного оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе с развитием акушерских осложнений у беременных, а также разработки патогенетически обоснованной схемы лечебно-профилактических мероприятий была выдвинута рабочая гипотеза:

1. Гестационный период у беременных, с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ, сопряжен с риском развития акушерских и перинатальных осложнений: репродуктивных потерь, угрозы прерывания беременности на разных сроках, плацентарной недостаточности, преэклампсии, синдрома задержки роста плода, преждевременных родов.

2. Факторами риска развития гестационных осложнений у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе могут быть некоторые как анамнестические данные, так и нарушения показателей гомеостаза.

3. Внедрение научно обоснованной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с учетом факторов риска позволит снизить частоту акушерских осложнений и окажет благоприятное влияние на течение и исход беременности у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе.

Для подтверждения гипотезы и решения поставленных задач был разработан трехэтапный дизайн исследования (Рисунок 2.1).

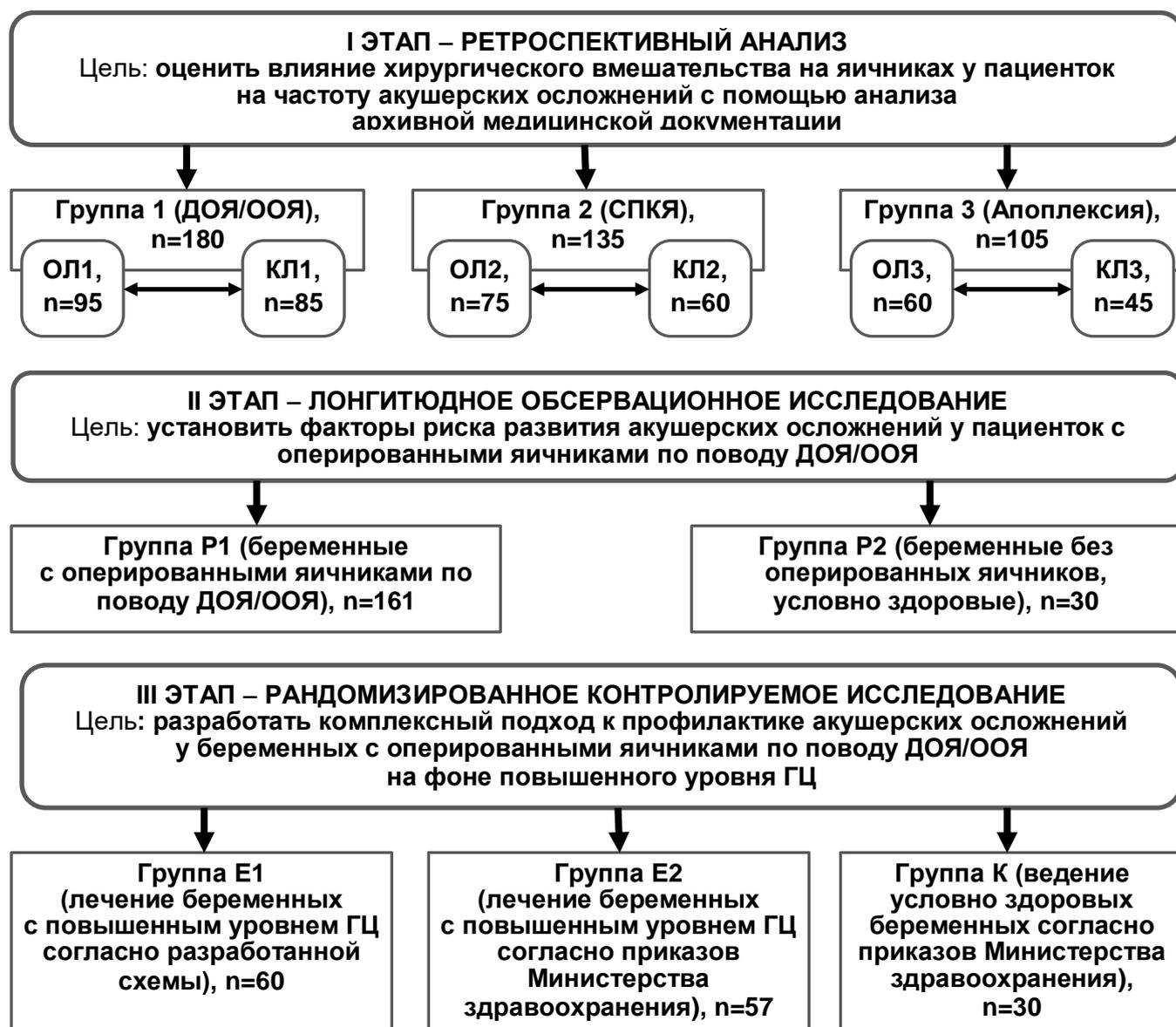


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

I этап – наблюдательное поперечное ретроспективное исследование: Сравнительный анализ спектра акушерских осложнений у беременных с ранее оперированными яичниками и у беременных, которым лечение патологии яичников было проведено консервативно.

II этап – лонгитюдное наблюдательное исследование по типу случай – контроль: Установление предикторов, ассоциированных с повышенной частотой

тех или иных акушерских осложнений у женщин с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

III этап – рандомизированное контролируемое исследование: Разработка и оценка эффективности комплексного подхода к профилактике акушерских осложнений у женщин с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него отвечали целям соответствующих этапов проводимого исследования и представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него

Этап	Критерии включения	Критерии исключения
I	– беременные, ранее пролеченные консервативным или оперативным путем по поводу ДОЯ/ООЯ, апоплексии яичников, СПКЯ – возраст 18–40 лет	– многоплодная беременность – тяжелая соматическая патология – аномалии внутренних половых органов
II	– беременные с оперированными яичниками в анамнезе, по поводу ДОЯ/ООЯ – возраст 18–40 лет – информированное согласие	– многоплодная беременность – привычное невынашивание или врожденные пороки развития плода в анамнезе – высокий риск венозных тромбозмболических осложнений
III	– беременные с оперированными яичниками в анамнезе, по поводу ДОЯ/ООЯ – возраст 18–40 лет – в I триместре содержание в крови ГЦ > 7,8 мкмоль/л – информированное согласие	– тяжелая соматическая патология – аномалии внутренних половых органов – беременность, наступившая на фоне гормональной коррекции или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Итак, на I этапе с целью выявления отдельных эпидемиологических аспектов беременности и родов у женщин с оперированными яичниками был

проведен сравнительный анализ архивных данных по течению беременности и родов 230 женщин, подвергшихся операциям в связи с патологией яичников, и 190 пациенток, которым было проведено консервативное лечение данной патологии (Таблица 2.1).

Сформированы три группы: 1 – пациентки с ДОЯ/ООЯ (n = 180), 2 – пациентки с СПКЯ (n = 135), 3 – пациентки с апоплексией яичников в анамнезе (n = 105). В свою очередь, каждая группа разделена на подгруппы с оперативным и консервативным лечением. Таким образом, на I этапе исследовались подгруппы женщин: 1ОЛ (n = 95) – с оперативным лечением ДОЯ/ООЯ и 1КЛ (n = 85) – с консервативным лечением этой патологии; 2ОЛ (n = 75) – с хирургическим лечением и 2КЛ (n = 60) – с консервативной терапией СПКЯ; 3ОЛ (n = 60) – с операцией и 3КЛ (n = 45) – с консервативным лечением по поводу апоплексии яичника.

Изыскания II этапа базировались на аналитических выводах I этапа и были нацелены на выяснение факторов, обуславливающих повышенный риск репродуктивных потерь, угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, преэклампсии, преждевременных и патологических родов у пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ.

Методом сплошной выборки в исследование была включена 161 беременная женщина (группа P1) с хирургическим лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе (см. Таблица 2.1). В процессе анализа на основе этой группы формировался пул выборок для прицельного изучения взаимосвязи ряда клинико-лабораторных показателей с профильными акушерскими осложнениями у беременных данной категории. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых женщин (группа P2), их лабораторные показатели были использованы для оценки суррогатных (непрямых) результатов. Все пациентки были проинформированы о проводимом исследовании и дали согласие на участие в нем.

Результаты II этапа исследования позволили оптимизировать подход к ведению беременных с оперированными яичниками, в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ, прогнозированию и профилактике возможных акушерских осложнений.

Чтобы предупредить нарушения в гестационном периоде, необходимо выявить факторы риска и разработать схему лечебно-диагностических мероприятий по профилактике развития неблагоприятного течения беременности.

Поэтому III этап исследования был посвящен разработке схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с учетом факторов риска с целью урегулирования гормональных, гемостазиологических, фолатных нарушений, направленной на профилактику возможных акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ.

Для оценки эффективности предложенной схемы лечебно-диагностических мероприятий было проведено сравнительное исследование разработанной схемы и традиционного ведения групп беременных женщин, с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ с уровнем ГЦ в крови в I триместре выше 7,8 мкмоль/л (см. Таблица 2.1).

В группе E1 (n = 60) профилактика репродуктивных потерь, угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, преэклампсии, синдрома задержки роста плода, преждевременных и патологических родов проведена по разработанному алгоритму.

В группе E2 (n = 57) была назначена традиционная схема ведения и лечения согласно приказам МЗ Украины и МЗ Донецкой Народной Республики. Группы были сопоставимы по распределениям анамнестических данных, основных и сопутствующих диагнозов, а также объему хирургического вмешательства. Группа контроля (К, n = 30) – условно здоровые беременные.

Все пациентки II и III этапов проспективного исследования были проинформированы о цели, методах исследования, лечебно-профилактических мероприятиях и дали согласие на участие в нем.

2.2. Методы исследования

Во время клинического обследования пациенток проводился сбор данных соматического, гинекологического, репродуктивного, семейного анамнеза, наличия неблагоприятных факторов в образе жизни и пищевом поведении, профессиональной деятельности.

При объективном обследовании проводилась оценка антропометрических данных (определение массы тела, измерение роста, расчета индекса массы тела по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела, кг; h – рост человека), типа телосложения, температурных параметров и цифр артериального давления, пальпация молочных желез. Консультация смежными специалистами проводилась по показаниям.

Специальное акушерское обследование включало: определение срока беременности; пельвиометрию; пальпацию живота с приемами Леопольда, а также лонного сочленения; выслушивание сердцебиения плода; осмотр наружных половых органов и шейки матки с помощью зеркал; влагалищное исследование с оценкой степени зрелости шейки матки по шкале Bishop E.H.; измерения окружности живота и высоты стояния дна матки.

Стандартные лабораторные показатели определялись по месту жительства (ВИЧ, RW, HBsAg, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, цитологический анализ мазка).

В условиях ДРЦОМД беременным проводился развернутый анализ крови с определением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы, определением концентрации гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, вычислением цветового показателя и гематокрита с помощью гематологического анализатора BC-3000Plus.

Оценка системы гемостаза включала показатели: протромбиновое время – ПВ, протромбиновый индекс – ПИ, тромбиновое время – ТВ, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген, растворимый комплекс мономеров фибрина – РФМК, активность антитромбина III – АТ III.

Исследование проводилось с применением коагулометра К – 3002 Optic в трех триместрах.

При определении протромбинового времени применялся Тромбопластин с кальцием (8 мл/флакон – 10 флаконов), тромбинового времени использовался Тромбин-тест (состав: лиофилизированный тромбин бычий, альбумин бычий, 1.5 НИН ед/мл; хепес 25 ммоль/л, консерванты, рН = 7.40).

Для определения концентрации фибриногена использовался Тех-Фибриноген-тест (на 100–200 определений, состав: тромбин – 2 флакона, растворитель для тромбина 10,5 мл – 1 флакон, контрольная плазма с известным содержанием фибриногена на 1мл – 1 флакон, буфер трис – HCl 10 мл – 1 флакон).

Для исследования АЧТВ применялся АЧТВ-тест (состав: АЧТВ-регент лиофильно высушенный (4 мл) – 7 флаконов, кальций хлористый 0,025 М р-р (10 мл) – 3 флакона).

Определение РФМК – использован РФМК-тест (состав: ортофенантролина гидрохлорид, 70 мл – 1 флакон, контроль – минус на 1 мл – 1 флакон, контроль – плюс на 1 мл – 1 флакон).

С целью определения активности АТ III использован Тех-Антитромбин-тест (на 120–240 определений, состав: буфер для разведения 5 мл – 1 флакон, стандарт-плазма – 2 флакона, тромбин – 1 флакон).

В качестве инфекционного скрининга пациентам проводились микроскопия урогенитального тракта, бактериологическое исследование влагалищного содержимого и цервикального канала с антибиотикограммой. Микроорганизмы культивировались по общепринятой методике на 5 % кровяном агаре, среде Эндо и Сабуро, глюкозном бульоне.

Изучение гормонального профиля проводилось с применением иммуноферментного анализатора «Slat Fax 303+» наборами реагентов для иммуноферментного определения в сыворотке крови эстрадиола («Эстрадиол – ИФА»), хорионического гонадотропина человека («ГонадотропинИФА – ХГЧ»),

прогестерона («СтероидИФА – прогестерон»), дегидроэпиандростерон-сульфата («СтероидИФА – ДГЭА-сульфат»).

В I триместре беременности (в сроке 6–8 недель) у пациенток изучался уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), прогестерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с); во II и III триместре (соответственно в сроках 16–18 и 28–30 недель) – прогестерон.

Определение уровня ГЦ в плазме крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа в 6–8, 16–18, 28–30 недель гестации.

Определение полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями в генах фолатного цикла (MTHFR C677T и A1298C, MTRR A2756G, MTR A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с соблюдением этапной технологии: амплификация искомой последовательности ДНК; гибридизация ампликонов с олигонуклеотидами (пробами), меченными флуорофорами; образование комплементарных и частично комплементарных дуплексов; плавление (денатурация) дуплексов; детекция флуоресценции с последующим построением и анализом кривых плавления. Реагенты для выделения ДНК: «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА»; «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА». Исследование проводилось у пациенток в I триместре беременности.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом аппарате «Sono Scare S20 Exp» (с каналом доплера). В I триместре – при включении в исследование – для определения срока гестации и жизнеспособности плода определяли размеры плодного яйца, копчико-теменной размер эмбриона/плода, частоту сердечных сокращений эмбриона/плода, размеры желтого тела, расположение хориона/плаценты.

Все беременные прошли скрининг I триместра в медико-генетическом центре «Геном».

Во II и III триместрах в рамках исследования изучались фетометрические (бипариетальный и лобно-затылочный размеры головки, окружность живота и головки, длина плеча и бедра), плацентометрические (локализация, строение, толщина и степень зрелости плаценты, количество околоплодных вод) и

доплерометрические (кровоток в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии плода) показатели.

Также проводилась трансвагинальная цервикометрия в сроке 18–20 недель гестации и дальнейшем по показаниям.

Для изучения полученных при доплерометрии кривых скоростей кровотока использовались индексы сосудистого сопротивления: индекс резистентности, пульсационный индекс, систолодиастолическое соотношение. Пульсационный индекс – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости кровотока. Индекс резистентности – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости. Систолюдиастолическое соотношение определялось как отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока.

Для оценки гемодинамических нарушений использовалась классификация А.Н. Стрижакова и соавт. (1989). I степень: А – нарушение маточно-плацентарного кровотока (маточные артерии) при сохранении плодово-плацентарного кровотока (артерия пуповины), Б – нарушение плодово-плацентарного при сохранённом маточно-плацентарном кровотоке. II степень – нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранён диастолический кровоток). III степень – критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока («нулевой» или ретроградный диастолический кровоток) при сохранённом или нарушенном маточно-плацентарном.

Мониторинг внутриутробного состояния плода проводился с помощью кардиографа в III триместре (32–34 недели гестации и, в дальнейшем по показаниям), в положении пациентки на спине или на боку в течение 20–30 минут. Интерпретировали полученные данные по системе W. Fischer (1976): оценка 8–10 баллов – нормальная сердечная деятельность, 5–7 баллов – начальные признаки нарушения жизнедеятельности, 4 балла и менее – серьёзные изменения состояния плода.

Оценка биофизического профиля плода включала в себя данные нестрессового теста (при кардиотокографии) и показатели, определяемые при ультразвуковом сканировании: дыхательные движения плода, двигательная активность, тонус плода, объём околоплодных вод, степень зрелости плаценты. Каждый параметр оценивали в баллах от 0 (патология) до 2 (норма), сумма которых является показателем состояния плода: 8–12 – нормальное, 6–7 баллов – сомнительное состояние плода, 4–5 и менее – выраженная внутриутробная гипоксия плода и высокий риск развития перинатальных осложнений.

2.3. Методы профилактики акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками

На III этапе беременным основной группы (E1) в течение гестационного периода проводился контроль уровня гормонов крови, ГЦ, системы гемостаза и маточно-плацентарно-плодового кровотока, внутриутробного состояния плода, а также изучен полиморфизм генов фолатного цикла (Рисунок 2.2).

Пациенткам группы E1 рекомендовано: модификация образа жизни и пищевого поведения, прием поливитаминов, антикоагулянтов, антиагрегантов и микронизированного прогестерона.

Рекомендации по модификации образа жизни и пищевому поведению предусматривали включение в рацион питания продуктов, содержащих фолиевую кислоту (зеленые овощи, мясо, орехи, фрукты и продукты из цельного зерна); достаточный питьевой режим (40–50 мл на 1 кг массы тела); рациональную физическую активность (аэробные и силовые упражнения, необходимые для поддержания на протяжении беременности хорошей, но не пиковой формы и с минимальным риском нарушения равновесия и травмы плода); отказ от курения и чрезмерного потребления кофе (не более 300 мг в сутки).

Рекомендуемый состав поливитаминов: пиридоксина гидрохлорид – 4 мг, фолиевая кислота – 5 мг, цианокобаламин – 6 мкг.

С момента включения в исследование, на протяжении всего срока гестации и в течение 6 недель послеродового периода пациенткам назначали антикоагулянты (надропарин кальция в профилактической дозировке, подкожно).

С момента включения в исследование и до конца II триместра беременным назначали антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки).



Рисунок 2.2 – Разработанный комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий

В разработанную схему лечебно-профилактических мероприятий у беременных с оперированными яичниками также был включен прием микронизированного прогестерона 400 мг в сутки до 28 недель гестации и 200 мг в сутки с 28 до 34 недель.

При концентрации ГЦ в I триместре < 7,8 мкмоль/л беременным с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, помимо модификации образа жизни и пищевого поведения, а также гестагенной

поддержки, назначали прием витаминно-минеральных комплексов, содержащего 800 мкг фолатов в сутки.

В I триместре гестации беременным рекомендована консультация эндокринолога.

В контрольной группе проводили мониторинг уровня гормонов крови, ГЦ, оценку системы гемостаза и маточно-плацентарно-плодового кровотока, внутриутробного состояния плода, проведено генетическое обследование фолатных нарушений. Лечебно-диагностические мероприятия пациенткам осуществлялись согласно приказам Министерства здравоохранения Украины и Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

2.4. Статистические методы обработки материала

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS Statistics и пакета анализа табличного редактора Excel для Windows. Показатели измерялись по количественным, ранжированным и номинальным шкалам. Использовались методы вариационной статистики, t- и χ^2 -критерии, линейной и ранговой корреляции Спирмена.

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Качественные признаки представлены в виде абсолютного значения и относительного (%). Для выявления факторов риска использовали метод отношения шансов (OR) с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ). Оценку эффективности разработанного комплекса мероприятий проводили с применением статистических методов клинической эпидемиологии.

ГЛАВА 3

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ В АНАМНЕЗЕ

3.1. Течение гестационного периода

За период 2013–2016 гг. в ДРЦОМД произошло 10 382 родов, в том числе – у 1 524 (14,7 %) пациенток с патологией яичников в анамнезе. При этом 815 (8,0 %) женщинам ранее проводилась консервативная терапия и 709 (6,8 %) – оперативное лечение овариальной патологии.

В рамках I этапа согласно дизайну исследования проведен анализ течения беременности и родов 230 женщин, которым было проведено оперативное лечение в связи с патологией яичников, и 190 пациенток, которым было проведено консервативное лечение.

Показатель среднего возраста у пациенток с патологией яичников составил в целом $30,1 \pm 4,9$ года. Возрастные показатели женщин групп ДОЯ/ООЯ и Апоплексией были сопоставимы (соответственно $29,4 \pm 5,2$ и $29,0 \pm 4,3$ ($p > 0,05$)), а в группе СПКЯ существенно выше, чем в группах ДОЯ/ООЯ и Апоплексией ($31,7 \pm 4,8$, ($p < 0,001$)).

В группе женщин с оперированными яичниками, в целом, данный параметр был выше, чем в группе с консервативным лечением овариальной патологии (соответственно $31,1 \pm 4,9$ и $28,8 \pm 4,8$ ($p < 0,001$)). У пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ и апоплексии, средний возраст оказался статистически значимо выше ($30,7 \pm 5,4$ и $30,2 \pm 4,3$) относительно женщин с консервативным лечением данных патологий (соответственно $27,9 \pm 4,6$ и $27,4 \pm 3,7$ ($p < 0,05$)).

Наиболее распространенными осложнениями гестационного периода у женщин с овариальной патологией в анамнезе были анемия, кольпит, угроза аборта до 12 недель и до 22 недель, обострение хронических заболеваний,

преэклампсия, плацентарная недостаточность (Таблица 3.1). Репродуктивные потери были представлены в основном самопроизвольными абортами. Менее частыми осложнениями гестации были: синдром задержки роста плода (СЗРП), рвота беременных, изменение околоплодных вод.

Таблица 3.1 – Осложнения беременности у женщин в зависимости от вида патологии яичников по данным ретроспективного анализа (абс. (%))

Показатель	Группа 1 (ДОЯ/ООЯ), n = 180	Группа 2 (СПКЯ), n = 135	Группа 3 (Апоплексия), n = 105
Репродуктивные потери:	25 (13,9)	23 (17,0)	14 (13,3)
– самопроизвольный аборт	17 (9,4)	17 (12,6)	9 (8,6)
– замершая беременность	8 (4,4)	6 (4,4)	5 (4,8)
Угроза аборта до 12 недель	46 (25,6) ^{ссс}	68 (50,4) ^{ддд а}	37 (35,2) ^с
Угроза аборта до 22 недель	38 (21,1) ^{сс}	50 (37,0) ^{дд}	29 (27,6)
Угроза преждевременных родов до 28 недель	31 (17,2)	24 (17,8)	17 (16,2)
Угроза преждевременных родов до 36 недель	27 (15,0)	20 (14,8)	15 (14,3)
Плацентарная недостаточность	35 (19,4) ^{сс}	46 (34,1) ^{дд}	27 (25,7)
Аномалии расположения плаценты	6 (3,3)	5 (3,7)	4 (3,8)
СЗРП	8 (4,4)	9 (6,7)	7 (6,7)
Преэклампсия	39 (21,7) ^{с аа}	46 (34,1) ^д	39 (37,1) ^{дд}
Рвота	18 (10,0)	16 (11,9)	11 (10,5)
Изменение околоплодных вод	20 (11,1)	14 (10,4)	12 (11,4)
Обострение хронических заболеваний	49 (27,2) ^с	55 (40,7) ^д	34 (32,4)
Анемия	68 (37,8) ^{сс а}	71 (52,6) ^{дд}	55 (52,4) ^д
Преждевременный разрыв плодных оболочек	25 (16,1)	16 (14,3)	12 (13,2)
Кольпит	70 (38,9)	50 (37,0)	50 (47,6)
Бессимптомная бактериурия	46 (25,6) ^{сс}	16 (11,9) ^{дд аа}	30 (28,6) ^{сс}
Примечания:	<p>д, дд, ддд – значимое отличие от группы с ДОЯ/ООЯ; с, сс, ссс – значимое отличие от группы с СПКЯ; а, аа, ааа – значимое отличие от группы с апоплексией, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (χ^2-критерий).</p>		

При изучении течения беременности у пациенток, в зависимости от вида патологии яичников в анамнезе, достоверные отличия были выявлены в показателях частоты угрозы аборта, плацентарных нарушений, преэклампсии, обострения хронических заболеваний, анемии, бессимптомной бактериурии.

Угроза раннего самопроизвольного аборта выявлена у беременных при СПКЯ в анамнезе – в каждом втором, при ДОЯ/ООЯ – в каждом четвертом, при апоплексии – в каждом третьем случае. Не намного реже у женщин с овариальной патологией в анамнезе наблюдалась угроза позднего самопроизвольного аборта: 50 (37,0 %), 38 (21,1 %) и 29 (27,6 %), соответственно.

Частота выявляемой преэклампсии в группе с СПКЯ и апоплексией были сопоставимы – 46 (34,1 %) и 39 (37,1 %), а в группе с ДОЯ/ООЯ наблюдалась более чем в полтора раза реже – 39 (21,7 %). Плацентарная недостаточность, у беременных группы ДОЯ/ООЯ, отмечалась значительно меньше, чем у пациенток группы СПКЯ (35 (19,4 %) и 46 (34,1 %) соответственно, $p < 0,01$).

Распространенность бессимптомной бактериурии у женщин группы ДОЯ/ООЯ была вдвое ($p < 0,01$), а группы Апоплексия – в 2,4 раза больше ($p < 0,001$), чем у беременных с СПКЯ в анамнезе: 46 (25,6 %), 30 (28,6 %), 16 (11,9 %), соответственно.

Весомую долю в структуре репродуктивных потерь занимают самопроизвольные аборты, при этом значимого различия между анализируемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Следует отметить, у беременных с СПКЯ и апоплексией яичников в анамнезе, анемия отмечалась вдвое чаще, чем у женщин с ДОЯ/ООЯ: 71 (52,6 %), 55 (52,4 %), 68 (37,8 %), соответственно.

Анализируя течение беременности у женщин, в зависимости от способа лечения патологией яичников в анамнезе выявлено, что лидирующую позицию среди акушерских осложнений занимала угроза аборта в I триместре. При этом, наибольшее значение по данному показателю зафиксировано в группе у женщин с СПКЯ (ОЛ2 – 37 (49,3 %) и КЛ2 – 31 (51,7 %), $p > 0,05$ (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Осложнения беременности у женщин в зависимости от способа лечения патологии яичников (абс. (%))

Показатель	Группа 1 (ДОЯ/ООЯ), n = 180		Группа 2 (СПКЯ), n = 135		Группа 3 (Апоплексия), n = 105	
	ОЛ1, n = 95	КЛ1, n = 85	ОЛ2, n = 75	КЛ2, n = 60	ОЛ3, n = 60	КЛ3, n = 45
Репродуктивные потери:	18 (18,9) *	7 (8,2)	13 (17,3)	10 (16,7)	7 (11,7)	7 (15,6)
– самопроизвольные аборт	13 (13,7) *	4 (4,7)	10 (13,3)	7 (11,7)	4 (6,7)	5 (11,1)
– замершая беременность	5 (5,3)	3 (3,5)	3 (4,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	2 (4,4)
Угроза аборта до 12 недель	35 (36,8) ***	11 (12,9)	37 (49,3)	31 (51,7)	19 (31,7)	18 (40,0)
Угроза аборта до 22 недель	28 (29,5) **	10 (11,8)	27 (36,0)	23 (38,3)	16 (26,7)	13 (28,9)
Угроза преждевременных родов до 28 недель	22 (23,2) *	9 (10,6)	13 (17,3)	11 (18,3)	12 (20,0)	5 (11,1)
Угроза преждевременных родов до 36 недель	19 (20,0) *	8 (9,4)	11 (14,7)	9 (15,0)	11 (18,3)	4 (8,9)
Плацентарная недостаточность	26 (27,4) **	9 (10,6)	25 (33,3)	21 (35,0)	15 (25,0)	12 (26,7)
Аномалии расположения плаценты	4 (4,2)	2 (2,4)	3 (4,0)	2 (3,3)	2 (3,3)	2 (4,4)
СЗРП	7 (7,4) *	1 (1,2)	5 (6,7)	4 (6,7)	4 (6,7)	3 (6,7)
Преэклампсия	29 (30,5) **	10 (11,8)	24 (32,0)	22 (36,7)	22 (36,7)	17 (37,8)
Рвота	10 (10,5)	8 (9,4)	9 (12,0)	7 (11,7)	6 (10,0)	5 (11,1)
Изменение околоплодных вод	12 (12,6)	8 (9,4)	8 (10,7)	6 (10,0)	8 (13,3)	4 (8,9)
Обострение хр. заболеваний	30 (31,6)	19 (22,4)	30 (40,0)	25 (41,7)	20 (33,3)	14 (31,1)
Анемия	41 (43,2)	27 (31,8)	39 (52,0)	32 (53,3)	32 (53,3)	23 (51,1)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	17 (22,1) *	8 (10,3)	9 (14,5)	7 (14,0)	8 (15,1)	4 (10,5)
Кольпит	38 (40,0)	32 (37,6)	28 (37,3)	22 (36,7)	28 (46,7)	22 (48,9)
Бессимптомная бактериурия	22 (23,2)	24 (28,2)	8 (10,7)	8 (13,3)	16 (26,7)	14 (31,1)
Примечание. *, **, *** – значимое отличие подгруппы ОЛ от подгруппы КЛ (использовали χ^2 -критерий и точный критерий Фишера) соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$.						

Распространенность инфекционного процесса, а также частота обострения хронических заболеваний не имели достоверно значимых расхождений в контексте лечебной тактики ($p > 0,05$).

Что касается анемии во время беременности, то она во всех группах и подгруппах выявлялась равнозначно, $p > 0,05$.

Сопоставительный анализ в ракурсе разных патологий яичников выявил ряд значимых отличий только в группе с пациенток с ДОЯ/ООЯ в анамнезе. Так, угроза раннего аборта в подгруппе ОЛ1 встречалась в три раза чаще, чем в подгруппе КЛ1 (35 (36,8 %) и 11 (12,9 %) соответственно, $p < 0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в частоте угрозы позднего аборта (соответственно 28 (29,5 %) и 10 (11,8 %), $p < 0,01$). Угроза преждевременных родов до 28 и до 36 недель гестации в подгруппе КЛ1 отмечалась в 2 раза реже, чем в подгруппе ОЛ1: 22 (23,2 %) против 9 (10,6 %) и 19 (20,0 %) против 8 (9,4 %), соответственно ($p < 0,05$).

Частота преэклампсии и плацентарной недостаточности в подгруппе КЛ1 была втрое меньше, чем у женщин подгруппы ОЛ1: 10 (11,8 %) против 29 (30,5 %) и 9 (10,6 %) против 26 (27,4 %), соответственно ($p < 0,01$).

Также у женщин с хирургическим подходом в лечении ДОЯ/ООЯ в анамнезе, частота синдрома задержки роста плода в 6 раз превосходила таковую при консервативном лечении: 7 (7,4 %) против 1 (1,2 %), соответственно ($p < 0,05$).

Преждевременный разрыв плодных оболочек значимо чаще выявлялся в подгруппе женщин, перенесших оперативное вмешательство на яичниках в анамнезе, чем в подгруппе с консервативной терапией: 17 (22,1 %) против 8 (10,3 %), соответственно ($p < 0,05$).

Что касается показателя репродуктивных потерь, то они были выявлены у каждой пятой пациентки подгруппы ОЛ1 (18 (18,9 %)), тогда как в подгруппе КЛ1 таких случаев было вдвое меньше (7 (8,2 %)), причем, преимущественно за счет самопроизвольных абортов: 13 (13,7 %) против 4 (4,7 %), $p < 0,05$.

3.2. Роды и послеродовый период

Анализ особенностей родового периода у пациенток с патологией яичников в анамнезе показал, что патологический характер родов максимально часто выявлялся в группе 2 (СПКЯ), в отличие от групп 1 (ДОЯ/ООЯ) и 3 (Апоплексия): 80 (71,4 %) против 57 (36,8 %) и 27 (29,7 %), соответственно ($p < 0,001$); в том числе путем операции кесарева сечения: 70 (62,5 %) против 53 (34,2 %) и 24 (26,4 %), соответственно ($p < 0,001$) (Таблица 3.3). По частоте преждевременных родов, группы были равнозначными.

Таблица 3.3 – Осложнения родового периода у женщин в зависимости от вида патологии яичников (абс. (%))

Показатель	Группа 1 (ДОЯ/ООЯ), n = 155	Группа 2 (СПКЯ), n = 112	Группа 3 (Апоплексия), n = 91
Роды преждевременные	21 (13,5)	16 (14,3)	12 (13,2)
Роды патологические	57 (36,8) ^{ссс}	80 (71,4) ^{ддд ааа}	27 (29,7) ^{ссс}
– Ручная ревизия полости матки	4 (2,6)	7 (6,3)	3 (3,3)
– Вакуум-экстракция плода	1 (0,6)	2 (1,8)	0 (0,0)
– Кесарево сечение	53 (34,2) ^{ссс}	70 (62,5) ^{ддд ааа}	24 (26,4) ^{ссс}
Кровотечение	1 (0,6)	2 (1,8)	1 (1,1)
Слабость родовой деятельности	26 (16,8)	21 (18,8)	11 (12,1)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3 (1,9)	2 (1,8)	2 (2,2)
Дистресс плода	9 (5,8)	12 (10,7)	6 (6,6)
Примечания:	д, дд, ддд – значимое отличие от группы с ДОЯ/ООЯ; с, сс, ссс – значимое отличие от группы с СПКЯ; а, аа, ааа – значимое отличие от группы с апоплексией, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (χ^2 -критерий и точный критерий Фишера)		

Изучение структуры осложнений родового процесса у женщин в зависимости от способа лечения патологии яичников, показало значимые различия только у пациенток с ДОЯ/ООЯ в анамнезе ($p < 0,05$). (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Осложнения родового периода у женщин в зависимости от способа лечения патологии яичников по данным ретроспективного исследования (абс. (%))

Показатель		Группа 1 (ДОЯ/ООЯ), n = 155: ОЛ1, n = 77 КЛ1, n = 78	Группа 2 (СПКЯ), n = 112: ОЛ2, n = 62 КЛ2, n = 50	Группа 3 (Апоплексия), n = 91: ОЛ3, n = 53 КЛ3, n = 38
Роды преждевременные	ОЛ	15 (19,5) *	8 (12,9)	7 (13,2)
	КЛ	6 (7,7)	8 (16,0)	5 (13,2)
Роды патологические:	ОЛ	45 (58,4) ***	41 (66,1)	19 (35,8)
	КЛ	12 (15,4)	39 (78,0)	8 (21,1)
– Ручная ревизия полости матки	ОЛ	3 (3,9)	4 (6,5)	2 (3,8)
	КЛ	1 (1,3)	3 (6,0)	1 (2,6)
– Вакуум-экстракция плода	ОЛ	1 (1,3)	1 (1,6)	0 (0,0)
	КЛ	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
– Кесарево сечение	ОЛ	42 (54,5) ***	36 (58,1)	17 (32,1)
	КЛ	11 (14,1)	34 (68,0)	7 (18,4)
Кровотечение	ОЛ	1 (1,3)	1 (1,6)	1 (1,9)
	КЛ	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Слабость родовой деятельности	ОЛ	18 (23,4) *	10 (16,1)	7 (13,2)
	КЛ	8 (10,3)	11 (22,0)	4 (10,5)
Преждевременная отслойка плаценты	ОЛ	2 (2,6)	1 (1,6)	1 (1,9)
	КЛ	1 (1,3)	1 (2,0)	1 (2,6)
Дистресс плода	ОЛ	6 (7,8)	6 (9,7)	4 (7,5)
	КЛ	3 (3,8)	6 (12,0)	2 (5,3)
Примечание. *, **, *** – значимое отличие подгруппы ОЛ от подгруппы КЛ (использовали χ^2 -критерий и точный критерий Фишера) соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$.				

У каждой пятой родильницы в подгруппе с оперативным лечением (ОЛ1) роды были преждевременными, что в 2,5 раза превышало показатель при консервативной тактике в подгруппе КЛ1: 15 (19,5 %) против 6 (7,7 %), $p < 0,05$.

Почти в 4 чаще у родильниц подгруппы ОЛ1, в отличие от женщин подгруппы КЛ1 роды имели патологический характер: 45 (58,4 %) против 12 (15,4 %) ($p < 0,001$). Важно отметить, что – в большей степени за счет операции кесарева сечения: 42 (54,5 %) против 11 (14,1 %) соответственно ($p < 0,001$).

Также, у пациенток подгруппы ОЛ1 достоверно чаще, чем в КЛ1 фиксировались показатели слабости родовой деятельности: 18 (23,4 %) против 8 (10,3 %) ($p < 0,05$).

Известно, что осложнения родов оказывают влияние на состояние здоровья новорожденных. Отмечено, что у родильниц группы 1, средний показатель оценки состояния ребенка по шкале Апгар был выше, чем в группах 2 и 3 (Таблица 3.5.)

Общая кровопотеря в родах зафиксировано значительно больше у родильниц в группе СПКЯ, чем в группах ДОЯ/ООЯ и Апоплексия: $563,8 \pm 254,0$ мл против $448,1 \pm 255,0$ мл и $397,5 \pm 223,3$ мл, соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 3.5 – Оценка состояния новорожденных и объем общей кровопотери в родах у женщин в зависимости от вида патологии яичников

Показатель	Группа 1 (ДОЯ/ООЯ), n = 155	Группа 2 (СПКЯ), n = 112	Группа 3 (Апоплексия), n = 91
Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте, $M \pm \sigma$, баллы	$7,0 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$
Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте, $M \pm \sigma$, баллы	$7,8 \pm 0,5$ ^{сс}	$7,6 \pm 0,6$ ^{дд}	$7,7 \pm 0,5$
Объем кровопотери, $M \pm \sigma$ (ME; Q ₁ -Q ₃) мл	$448,1 \pm 255,0$ (380; 240-605) ссс	$563,8 \pm 254,0$ (555; 332,5-800) ддд ааа	$397,5 \pm 223,3$ (310; 230-520) ^{ссс}

Примечание. д, дд, ддд – значимое отличие от группы с ДОЯ/ООЯ;
с, сс, ссс – от группы с СПКЯ;
а, аа, ааа – от группы с апоплексией, соответственно для $p < 0,05$,
 $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (использовали t-критерий и ранговый критерий Манна-Уитни)

Изучая состояние новорожденных у матерей, с разным способом лечебной тактики овариальной патологии в анамнезе, определены значимые показатели только в группе ДОЯ/ООЯ. (Таблица 3.6.) Так в подгруппе ОЛ1, в отличие от КЛ1, данные состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте были значимо ниже: $6,9 \pm 0,3$ против $7,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) и $7,6 \pm 0,6$ против $8,0 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,001$).

Таблица 3.6 – Оценка состояния новорожденных и объем общей кровопотери в родах у женщин, в зависимости от способа лечения патологии яичников по данным ретроспективного исследования

Группа		Показатель		
		Оценка по шкале Апгар, баллы М ± σ		Объем кровопотери, мл М ± σ (ME; Q ₁ –Q ₃)
		на 1-ой минуте	на 5-ой минуте	
Группа 1 (ДОЯ/ООЯ), n = 155	ОЛ1, n = 77	$6,9 \pm 0,3$ **	$7,6 \pm 0,6$ ***	$547,0 \pm 269,4$ (530,0; 290,0–790,0) ***
	КЛ1, n = 78	$7,1 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,3$	$350,4 \pm 197,4$ (290,0; 212,5–437,5)
Группа 2 (СПКЯ), n = 112	ОЛ2, n = 62	$6,9 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,6$	$540,6 \pm 253,4$ (525,0; 300,0–775,0)
	КЛ2, n = 50	$6,9 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,6$	$592,6 \pm 254,4$ (575,0; 432,5–815,0)
Группа 3 (Апоплексия), n = 91	ОЛ3, n = 53	$6,9 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,5$	$423,8 \pm 238,8$ (330,0; 230,0–560,0)
	КЛ3, n = 38	$6,9 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,5$	$360,8 \pm 196,9$ (295,0; 230,0–412,5)
Примечание. *, **, *** – значимое отличие подгруппы ОЛ от подгруппы КЛ соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (t-критерий и ранговый критерий Манна-Уитни).				

В зависимости от способа лечения овариальной патологии, объем кровопотери в родах у пациенток подгруппы ОЛ1 был значимо больше, чем у родильниц КЛ1: $547,0 \pm 269,4$ мл против $350,4 \pm 197,4$ мл, соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, изучая акушерские осложнения в подгруппах у женщин с разными подходами к лечению овариальной патологии в анамнезе, только в группе 1 (ДОЯ/ООЯ) выявились статистически значимые отличия в параметрах. Так установлено, что оперативное вмешательство в анамнезе, по поводу ДОЯ/ООЯ, значимо повышало риски: угрозы прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, репродуктивных потерь. Кроме того, в подгруппе у женщин с оперативным лечением патологический характер родов встречался в четыре раза чаще, чем у женщин с консервативным подходом к лечению ДОЯ/ООЯ, кроме того, у каждой второй такой пациентки роды заканчивались операцией кесарева сечения ($p < 0,05$).

Показатели оценки состояния новорожденного по шкале Апгар, в подгруппе с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ, были статистически значимо снижены относительно соответствующих показателей в подгруппе женщин с консервативным лечением патологии гонад.

У родильниц с хирургическим лечением ДОЯ/ООЯ в анамнезе объем кровопотери был значимо больше, чем у пациенток с консервативной терапией. Показатели осложнений родов, в группе ДОЯ/ООЯ значимо отличались, в зависимости от метода лечения данной патологии.

Таким образом, достоверно значимые различия в показателях гестационных осложнений, особенностей течения родов, состояния новорожденных у пациенток с хирургическим лечением ДОЯ/ООЯ в анамнезе, доказывают влияние оперативного вмешательства на течение и исход беременности, увеличивает риски осложнений родов, повышенной кровопотери, относительно низкой оценки новорожденного по шкале Апгар.

ГЛАВА 4

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ
ЛАБОРАТОРНЫХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ
ПО ПОВОДУ ДОЯ/ООЯ В АНАМНЕЗЕ**

**4.1. Клинико-анамнестические особенности пациенток
II этапа проспективного исследования**

С целью определения факторов риска развития акушерских осложнений у пациенток с оперативным лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, на II этапе были обследованы 161 беременная женщина с хирургическим вмешательством на яичниках (группа P1) и 30 условно здоровых пациенток (без операции на яичниках в анамнезе, группа P2).

Возраст пациенток сравниваемых групп был от 18 до 40 лет и не имел достоверно значимой разницы ($p > 0,05$). При этом старше 30 лет было 76,7 % женщин с оперированными яичниками, и только 23,3 % в группе P2 ($p < 0,05$) (Таблица 4.1). Средний возраст пациенток в группе P1 составил $29,9 \pm 5,2$ лет, а в группе P2 – $28,2 \pm 5,5$ лет, $p > 0,05$.

Социальный статус женщин в сравниваемых группах значимо не отличался, при этом подавляющее большинство пациенток групп P1 и P2 пребывали в зарегистрированном браке (134 (83,2 %) и 23 (76,7 %) соответственно, $p > 0,05$), а основной вид деятельности – домохозяйки и служащие (80 (49,7 %) и 15 (50,0 %); 65 (40,4 %) и 12 (40,0 %) соответственно, $p > 0,05$).

Каждая третья пациентка имела вредные привычки (50 (30,1 %) и 8 (26,7 %) женщин соответственно в группах P1 и P2, $p > 0,05$). При этом, курили 25 (15,5 %) женщин с оперированными яичниками и 2 (6,7 %) – без операции на яичниках, злоупотребляли кофе соответственно 21 (13,0 %) и 1 (3,3 %) пациентка, нарушали диету – 15 (9,3 %) и 3 (10,0 %), а малоподвижный образ жизни вели 14 (8,7 %) и 2 (6,7 %) пациентки ($p > 0,05$).

Таблица 4.1 – Возраст, социальный статус, массо-ростовые показатели пациенток сравниваемых групп

Показатель	Группа P1, n = 161	Группа P2, n = 30
Возраст, лет, $M \pm m$	29,9 ± 5,2	28,2 ± 5,5
Зарегистрированный брак (абс. (%))	134 (83,2%)	23 (76,7%)
Домохозяйки	80 (49,7%)	15 (50%)
Служащие	65 (40,4%)	12 (40%)
Рабочие	12 (7,5%)	2 (6,7%)
Учащиеся	4 (2,5%)	1 (3,3%)
ИМТ < 18,5	10 (6,2%)	4 (13,3%)
ИМТ 18,5–25	125 (77,6%)	21 (70%)
ИМТ 25–30	17 (10,6%)	5 (16,7%)
ИМТ > 30	9 (5,6%)	0 (0%)

При оценке росто-весовых показателей между группами не выявлено значимых отличий, при этом, преобладали беременные, преимущественно с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–25: 125 (77,6 %) пациенток в группе P1 и 21 (70,0 %) женщина в группе P2 ($p > 0,05$).

Изучение экстрагенитальной патологии в обследуемых группах позволило выявить различия лишь в частоте заболеваний эндокринной системы (39 (24,2 %) пациенток в группе P1 и 1 (3,3 %) беременная в группе P2, $p < 0,001$), а по другим нозологическим патологиям значимых отличий между группами выявлено не было (Рисунок 4.1).

Изучение гинекологического анамнеза показало, что средний возраст менархе в группе P1 составил $13,1 \pm 1,3$ года, в группе P2 – $13,5 \pm 1,1$ года ($p > 0,05$). Также по длительности менструации (соответственно $5,1 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 1,0$ дней) и менструального цикла (соответственно $28,1 \pm 2,7$ и $28,7 \pm 2,2$ дня, $p > 0,05$) между группами не было выявлено достоверно значимых различий. Однако НМЦ в анамнезе отмечены каждой второй беременной в группе P1 и в 8 раз реже в группе P2, $p < 0,001$ (Рисунок 4.2).



Рисунок 4.1 – Структура экстрагенитальных заболеваний в обследуемых группах

При этом у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе НМЦ были представлены гиперменореей (34 (21,1 %), $p < 0,01$), гипоменореей (27 (16,8 %), $p > 0,05$), альгодисменореей (31 (19,3 %), $p < 0,01$), полименореей (30 (18,6 %), $p < 0,01$) и олигоменореей (25 (15,5 %), $p > 0,05$), тогда как лишь у 2 (6,7 %) женщин в группе Р2 отмечалась полименорея.

Эндометриоз был выявлен только у женщин группы Р1 с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе ($p < 0,001$).

Изучение акушерского анамнеза пациенток в обследуемых группах показало значимо более высокие показатели у женщин с оперированными яичниками, особенно – невынашивая беременности.

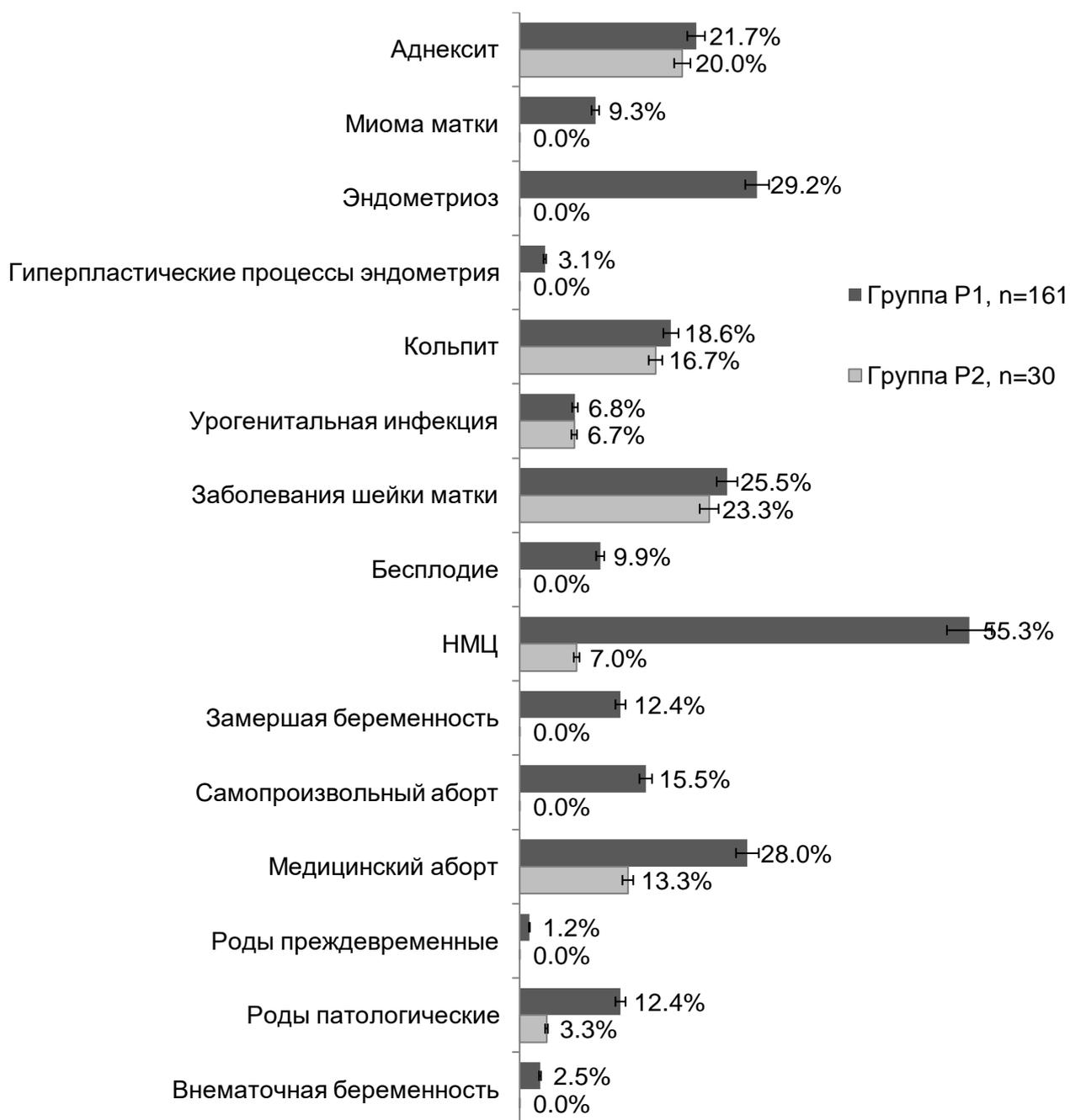


Рисунок 4.2 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток в обследуемых группах

Таким образом, преобладание дисгормональных нарушений (НМЦ и эндометриоза) у пациенток с оперированными в анамнезе яичниками служат неблагоприятным фоном для последующей реализации репродуктивной функции женщин.

Анализ показаний к хирургическому вмешательству на яичниках показал преобладание в их структуре цистаденомы (35,4 %) и эндометриомы (28,6 %), в

каждом пятом случае – тератомы (19,9 %) и функциональных кист (19,3 %), преимущественно правосторонней локализации процесса. В 65,6 % случаях хирургический доступ был лапароскопическим.

В каждом втором случае операция выполнена в объеме цистэктомии (58,7 %), причем локализация в 32,0 % случаев была правосторонняя, в 22,2 % – левосторонняя и в 4,9 % – двусторонняя.

Из 33,8 % случаев резекции яичников в 19,6 % наблюдался правосторонний, в 11,6 % – левосторонний и в 2,7 % – двусторонний процесс. В 10,2 % случаев у пациенток была произведена в анамнезе аднексэктомия и в 2,7 % случаев – овариоэктомия.

Противорецидивную и реабилитационную гормональную терапию в послеоперационном периоде получили 49 (30,4 %) женщин, при этом комбинированные оральные контрацептивы принимали 33 (67,3 %) и прогестагены – 16 (32,7 %).

Проведенный анализ оперативного анамнеза пациенток показал, что хотя в большинстве случаев использовался щадящий метод хирургического лечения, низкий процент применения заместительной гормональной терапии указывает на отсутствие диспансеризации данной категории женщин, что в последующем ведет к ухудшению показателей их репродуктивного здоровья.

Таким образом, изучение клинико-анамнестических данных беременных с хирургическим лечением на яичниках, позволило выявить наличие отягощенного соматического (преимущественно за счет патологии эндокринной системы), гинекологического (НМЦ, эндометриоз) и акушерского (невынашивание беременности) анамнеза, что служит неблагоприятным фоном для течения и исхода последующей беременности.

Особенности анамнеза пациенток с оперативными вмешательствами на яичниках, по поводу ДОЯ/ООЯ (до настоящей беременности), указывают на необходимость изучения у беременных гормонального и гемостазиологического статуса, а также поиска возможных предикторов развития осложнений гестационного периода.

4.2. Особенности гормонального, гемостазиологического статуса, показателей гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе

Важным этапом в развитии гестации является I триместр, во время которого закладывается фундамент реализации детородного процесса, а гормональный статус пациенток в этот период является ключевым фактором для благоприятного течения беременности.

Одним из основных гормонов беременности является ХГЧ. При изучении данного показателя в сроке 6–8 недель гестации выявлено его снижение на 39,5 % у беременных с оперированными яичниками относительно женщин без оперированных яичников в анамнезе, $p < 0,001$ (Таблица 4.2). Значимые отличия в данном параметре между беременными сравниваемых групп указывают на риск возникновения нарушений процессов имплантации, инвазии трофобласта и в последующем, плацентации.

Таблица 4.2 – Показатели гормонального профиля у пациенток сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатель, ед.изм.	Триместр	Группа P1, n = 161	Группа P2, n = 30
ХГЧ, МЕд/л	I	96482,4 ± 55236,1*	134593,3 ± 39684,4
Прогестерон, нг/мл	I	27,4 ± 5,7*	31,5 ± 1,9
	II	48,4 ± 3,8*	51,7 ± 1,7
	III	128,3 ± 14,1	132,1 ± 7,9
Эстрадиол, пг/мл	I	1169,4 ± 503,7*	1693,1 ± 247,1
ДГЭА-с, мкг/мл	I	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,2
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от группы P2 для $p < 0,05$.			

Немаловажную роль в физиологическом течении гестации имеет прогестерон, изучение его уровня в обследуемых группах проводилось в I триместре – как фактора функциональной способности яичников, во II и III – как маркера возможной плацентарной недостаточности. Так, среднее значение

данного показателя в I триместре у женщин с оперированными яичниками свидетельствовало о функциональной недостаточности оперированного органа. Эта тенденция к снижению прогестерона у женщин с оперированными яичниками относительно пациенток без операций на яичниках сохранялась и во II триместре ($p < 0,001$), но в III триместре данные были равнозначными ($p > 0,05$). Более низкий уровень прогестерона во второй половине беременности указывает на развитие компенсаторно-приспособительных процессов плацентарной ткани для сохранения беременности.

Изучение в I триместре уровня эстрадиола позволило оценить функциональную способность яичников у обследуемых беременных, которая была снижена у женщин с оперированными яичниками ($p < 0,001$). В то же время, концентрация ДГЭА-с в обследуемых группах не имела значимых различий ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты изучения гормонального статуса пациенток в сравниваемых группах указывают на дисбаланс гормонов у беременных с оперированными яичниками в анамнезе, что обосновывает необходимость лечебных корректировок с учетом полученных лабораторных данных.

Анализ гемостазиологических параметров у пациенток в сравниваемых группах выявил тенденцию к гиперкоагуляционным процессам у беременных с оперированными яичниками в анамнезе. Так, в I триместре беременности у женщин группы P1, в сравнении с P2 выявлены значимые отличия в показателях коагулограммы: снижение ПИ, АЧТВ ($p < 0,01$); повышение уровня фибриногена и РФМК ($p < 0,001$) (Таблица 4.3).

Во II триместре гестации у пациенток с оперированными яичниками сохранялись изменения в коагулограмме: снижено АЧТВ ($p < 0,001$) и количество тромбоцитов ($p < 0,05$), повышен уровень фибриногена и РФМК ($p < 0,001$), существенно снижена активность АТ III ($p < 0,001$).

В III триместре дисбаланс в параметрах коагулограммы у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе был менее выражен и проявлялся в

незначительном повышении уровня фибриногена и РФМК ($p < 0,05$) на фоне снижения количества тромбоцитов и активности АТ III ($p < 0,05$).

Таблица 4.3 – Показатели системы гемостаза у обследуемых пациенток по триместрам беременности ($M \pm m$)

Показатель, ед. изм.	триместр	Группа P1	
		I триместр – n = 161	II триместр – n = 136, III триместр – n = 127
		Группа P2, n = 30	
АТ III, %	I	$93,8 \pm 7,7$	$95,6 \pm 4,4$
	II	$91,8 \pm 6,6^{***}$	$97,6 \pm 4,2$
	III	$90,5 \pm 6,3^{***}$	$96,1 \pm 3,6$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	I	$220,7 \pm 33,0^*$	$231,8 \pm 27,3$
	II	$219,9 \pm 41,0^*$	$230,8 \pm 23,3$
	III	$213,4 \pm 39,8^*$	$217,1 \pm 15,9$
ПВ, с	I	$16,1 \pm 1,5$	$15,8 \pm 0,6$
	II	$15,8 \pm 1,4$	$15,7 \pm 0,5$
	III	$16,0 \pm 1,9$	$15,6 \pm 0,6$
ПИ, %	I	$92,6 \pm 5,6^{**}$	$93,6 \pm 1,7$
	II	$92,9 \pm 4,2$	$94,0 \pm 2,2$
	III	$91,8 \pm 5,9$	$93,1 \pm 2,3$
ТВ, с	I	$15,5 \pm 0,8$	$15,7 \pm 0,5$
	II	$15,5 \pm 0,8$	$15,7 \pm 0,5$
	III	$15,3 \pm 0,9$	$15,4 \pm 0,504$
АЧТВ, с	I	$32,8 \pm 3,3^{**}$	$34,2 \pm 1,4$
	II	$32,9 \pm 2,4^{***}$	$34,3 \pm 1,1$
	III	$33,0 \pm 2,5$	$33,5 \pm 1,1$
Фибриноген, г/л	I	$3,2 \pm 0,5^{***}$	$2,8 \pm 0,3$
	II	$3,4 \pm 0,6^{***}$	$2,9 \pm 0,3$
	III	$3,8 \pm 0,6^{**}$	$3,6 \pm 0,3$
РФМК, мг%	I	$3,7 \pm 0,6^{***}$	$3,2 \pm 0,4$
	II	$3,8 \pm 0,7^{***}$	$3,3 \pm 0,3$
	III	$4,3 \pm 0,9^*$	$3,9 \pm 0,3$
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от группы P2, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$			

При анализе средних значений ГЦ у обследуемых беременных по триместрам беременности выявлены его существенно более высокие значения у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе, а у каждой третьей из них (49 (30,4%)) в I триместре уровень ГЦ в крови был выше 7,8 мкмоль/л, тогда как в контрольной группе не наблюдалось ни одного аналогичного случая ($p < 0,001$) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Показатели уровня ГЦ в крови у обследуемых пациенток по триместрам беременности

Показатель, ед. изм.	триместр	Группа P1	
		I триместр – n = 161	II триместр – n = 136, III триместр – n = 127
ГЦ, мкмоль/л	I	6,9 ± 2,5***	4,0 ± 0,8
	II	5,9 ± 2,3***	3,4 ± 0,8
	III	4,8 ± 2,1***	2,6 ± 0,6

Примечание. *** – значимое отличие от группы P2 для $p < 0,001$

Полученные данные полиморфизма генов фолатного цикла свидетельствовали о мутации гена MTHFR C677T у каждой третьей беременной с оперированными яичниками в анамнезе ($p < 0,001$), причем, гетерозиготная форма выявлялась в подавляющем большинстве случаев (Таблица 4.5).

Полиморфизм гена MTHFR A1298C у беременных с оперированными яичниками встречался чаще на 14 %, чем у женщин без операции ($p < 0,01$), причем гомозиготная форма выявлялась в 1,5 реже, чем гетерозиготная форма, тогда как в контрольной группе мутация данного гена была представлена только гетерозиготной формой ($p < 0,05$). Что касается мутации генов MTR A66G и MTRR A2756G, то значимых отличий по ним в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

У 31,1 % беременных группы P1 и у 56,7 % женщин группы P2 ($p < 0,01$) не выявлен полиморфизм генов фолатного цикла. При обнаружении одной мутации генов фолатного цикла значимых различий не было (27,3 % против 40 %, $p < 0,05$), но при обнаружении двух они имеют место (31,7 % против 3,3 %, $p < 0,001$).

Таким образом, изучение гормонального и гемостазиологического статуса, а также показателей фолатного метаболизма показало наличие ряда отклонений в лабораторных показателях у беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ, в сравнение с группой контроля.

Таблица 4.5 – Полиморфизм генов фолатного цикла у пациенток в сравниваемых группах (абс. (%))

Показатель	Группа P1, n = 161	Группа P2, n = 30
Мутация MTHFR C677T:	30 (18,6%)***	0 (0,0%)
– гомозиготная форма	5 (3,1%)***	0 (0,0%)
– гетерозиготная форма	25 (15,5%)*	0 (0,0%)
Мутация MTHFR A1298C:	33 (20,5%)**	2 (6,7%)
– гомозиготная форма	13 (8,1%)*	0 (0,0%)
– гетерозиготная форма	20 (12,4%)*	2 (6,7%)
Мутация MTR A66G:	42 (26,1%)	5 (16,7%)
– гомозиготная форма	13 (8,1%)	0 (0,0%)
– гетерозиготная форма	29 (18,0%)	5 (16,7%)
Мутация MTRR: A2756G	48 (29,8%)	6 (20,0%)
– гомозиготная форма	16 (9,9%)	0 (0,0%)
– гетерозиготная форма	32 (19,9%)	6 (20,0%)
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от группы P2, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (χ^2 -критерий и точный критерий Фишера).		

Так гормональный сдвиг в сторону гипопрогестеронемии и гипоэстрогенемии, а также снижение продукции ХГЧ в I триместре беременности указывают на функциональную недостаточность яичников и на нарушения процессов имплантации и инвазии трофобласта у женщин с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Склонность к гиперкоагуляции у женщин группы с оперированными яичниками во многом обусловлена частотой выявляемости повышенного уровня гомоцистеина, а также наличием генных полиморфизмов фолатного цикла.

Следует отметить, что все изложенные изменения в лабораторных показателях, особенно в I триместре, определяют дальнейшее течение гестационного периода и родов.

4.3. Особенности течения и исхода настоящей беременности у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе

Наиболее значимым осложнением I триместра беременности у женщин является угроза аборта, частота которой у беременных с оперированными яичниками в анамнезе втрое превосходит аналогичный показатель в группе без операций на яичниках в прошлом: 65 (40,4 %) против 4 (13,3 %), $p < 0,01$; проявляющаяся как болевым синдромом (76 (47,2 %) против 4 (13,3 %), $p < 0,05$), так и наличием кровянистых выделений из половых путей (31 (19,3 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,05$) (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Течение I триместра беременности в обследуемых группах (абс. (%))

Показатель	Группа P1, n = 161	Группа P2, n = 30
Рвота беременных	15 (9,3%)	3 (10,0%)
Угроза аборта	65 (40,4%)**	4 (13,3%)
Кольпит	30 (18,6%)	5 (16,7%)
Бессимптомная бактериурия	10 (6,2%)	1 (3,3%)
ОРВИ	10 (6,2%)	4 (13,3%)
Обострение хронических заболеваний	5 (3,1%)	0 (0,0%)
Анемия	25 (15,5%)	4 (13,3%)
Примечание: *– отличия в сравнении с группой P2 достоверны, $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$.		

Течение II триместра беременности у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе также достоверно чаще осложнялось угрозой позднего

аборта и преждевременных родов (соответственно в 9,6 и в 7,4 раза): 43 (31,6 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,001$ и 31 (24,4 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,05$ (Таблица 4.7).

Анемия среди беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ фиксировалась в 11,6 раза чаще, чем в группе контроля: 52 (38,2 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,001$.

Таблица 4.7 – Течение II триместра беременности у пациенток сравниваемых групп (абс. (%))

Показатель	Группа P1, n = 136	Группа P2, n = 30
Угроза позднего аборта	43 (31,6%)***	1 (3,3%)
Угроза преждевременных родов	31 (24,4%)**	1 (3,3%)
Истмико-цервикальная недостаточность	10 (7,4%)	0 (0,0%)
Кольпит	25 (18,4%)	4 (13,3%)
Плацентарная недостаточность:	35 (25,7%)*	2 (6,7%)
– Преждевременное созревание плаценты	4 (2,9%)	0 (0,0%)
– Гиперплазия плаценты	31 (22,8%)*	2 (6,7%)
Нарушение в системе маточно-плацентарно-плодовом кровотока	8 (5,9%)	0 (0,0%)
Аномалии расположения плаценты:	31 (22,8%)**	0 (0,0%)
– Низкая плацентация	26 (19,1%)*	0 (0,0%)
– Предлежание плаценты	5 (3,7%)	0 (0,0%)
Многоводие	3 (2,2%)	0 (0,0%)
Анемия	52 (38,2%)***	1 (3,3%)
Примечание: *– отличия в сравнении с группой P2 достоверны, $p < 0,05$ **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$.		

Плацентарная недостаточность во II триместре выявлялась у беременных с оперированными яичниками в 3,8 раза чаще, чем у пациенток без операций на яичниках: 35 (25,7 %) против 2 (6,7 %) ($p < 0,05$), преимущественно за счет гиперплазия плаценты (31 (22,8 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,05$). Низкая плацентация определялась у каждой пятой (26 (19,1 %)) беременной с

оперированными яичниками и отсутствовала у пациенток без операции на яичниках ($p < 0,05$).

При дальнейшем развитии гестационного периода признаки угрозы преждевременных родов сохранялось у каждой шестой пациентки с оперированными яичниками и только у двух – в группе контроля: 27 (21,3 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,05$ (Таблица 4.8).

В III триместре, в отличие от II, значительно возросла частота обострения хронических заболеваний у женщин с оперированными яичниками в анамнезе ($p < 0,05$), что связано с наличием у них отягощенного соматического анамнеза и нарушением адаптационных механизмов во время беременности.

Анемия выявлялась у каждой второй из обследуемых женщин (в группе P1 – 60 (47,2%) и в группе P2 – 17 (56,7 %) случаев соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 4.8 – Течение III триместра беременности у пациенток сравниваемых групп (абс. (%))

Показатель	Группа P1, n = 127	Группа P2, n = 30
Угроза преждевременных родов	27 (21,3%)*	2 (6,7%)
Кольпит	24 (18,9%)	5 (16,7%)
Отеки	93 (73,2%)*	16 (53,3%)
Преэклампсия	23 (18,1%)*	2 (6,7%)
– Легкая	15 (11,8%)	2 (6,7%)
– Средняя	5 (3,9%)	0 (0,0%)
– Тяжелая	3 (2,4%)	0 (0,0%)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	9 (7,1%)	1 (3,3%)
Примечание. *– отличия в сравнении с группой P2 достоверны, $p < 0,05$.		

У подавляющего большинства беременных в группе с оперированными яичниками, в сравнении с группой P2, зафиксированы отеки (93 (73,2 %) против 16 (53,3 %), $p < 0,05$) с последующей реализацией у каждой третьей из них преэклампсии (23 (18,1 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,05$).

Согласно данным ультразвукового исследования плацентарная недостаточность была выявлена у каждой третьей пациентки группы с оперированными яичниками в анамнезе, преимущественно за счет преждевременного созревания и гиперплазии плаценты: 14 (11 %) и 17 (13,4 %). В группе P2 плацентарная недостаточность была обнаружена только в одном случае в виде гиперплазии плаценты (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Особенности ультразвуковой картины акушерских осложнений в обследуемых группах (абс. (%))

Показатель	Группа P1, n = 127	Группа P2, n = 30
УЗИ-признаки отслойки плаценты	2 (1,6%)	0 (0,0%)
Плацентарная недостаточность	35 (27,6%)**	1 (3,3%)
Гипоплазия плаценты	3 (2,4%)	0 (0,0%)
Преждевременное созревание плаценты	14 (11,0%)*	0 (0,0%)
Гиперплазия плаценты	17 (13,4%)*	1 (3,3%)
СЗРП	11 (8,7%)*	0 (0,0%)
– 1 степень	6 (4,7%)*	0 (0,0%)
– 2 степень	5 (3,9%)	0 (0,0%)
Нарушение в системе маточно-плацентарно-плодовом кровотока	12 (9,4%)*	0 (0,0%)
– 1 А степень	5 (3,9%)	0 (0,0%)
– 1 Б степень	4 (3,1%)	0 (0,0%)
– 2 степень	3 (2,4%)	0 (0,0%)
Аномалии расположения плаценты	12 (9,4%)*	0 (0,0%)
Низкая плацентация	6 (4,7%)*	0 (0,0%)
Предлежание плаценты	5 (3,9%)	0 (0,0%)
Маловодие	3 (2,4%)	0 (0,0%)
Многоводие	20 (15,7%)**	0 (0,0%)
Примечание: *– отличия в сравнении с группой P2 достоверны, $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$.		

Нарушения в системе маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) и СЗРП определялись только в группе пациенток с оперированными яичниками в

анамнезе: 12 (9,4 %) и 11 (8,7 %). При этом, среднее значение биофизического профиля плода у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, составило $7,2 \pm 0,8$ (7; 7–8) баллов и $7,7 \pm 0,5$ (8; 7–8) баллов – у пациенток без ОЯ в анамнезе ($p < 0,01$).

Изменение количества околоплодных вод обнаружено только у беременных с оперированными яичниками в анамнезе, преимущественно за счет многоводия (20 (15,7 %), $p < 0,01$).

При анализе исходов беременности репродуктивные потери зафиксированы только у пациенток с оперированными яичниками (34 (21,1 %), $p < 0,01$), за счет замершей беременности (9 (5,6 %)), раннего (17 (10,6 %)) и позднего (8 (5,0 %)) самопроизвольного аборта (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Исход беременности у пациенток сравниваемых групп (абс. (%))

Показатель	Группа P1, n = 161	Группа P2, n = 30
Репродуктивные потери:	34 (21,1%)**	0 (0,0%)
– Замершая беременность	9 (5,6%)	0 (0,0%)
– Ранний самопроизвольный аборт	17 (10,6%)*	0 (0,0%)
– Поздний самопроизвольный аборт	8 (5,0%)	0 (0,0%)
Роды преждевременные	15 (11,8%)*	0 (0,0%)
Роды патологические	72 (56,7%)**	6 (20,0%)
– Кесарево сечение	60 (47,2%)**	4 (13,3%)
– Вакуум-экстракция плода	1 (0,8%)	0 (0,0%)
– Ручная ревизия полости матки	11 (8,7%)	2 (6,7%)
Примечание: *– отличия в сравнении с группой P2 достоверны, $p < 0,05$ **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$.		

Таким образом, гестация завершилась родами у 127 (78,9 %) пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе и у всех женщин (100 %) без операции в анамнезе, $p < 0,01$. Отмечено, что у каждой десятой беременной, с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе роды были преждевременными, в то время как в группе P2 все роды были в срок, $p < 0,05$.

Значимые отличия выявлены и в характере родового процесса между группами: у рожениц группы P1, в отличие от P2 в 2,5 раза чаще были патологические роды (72 (56,7 %) против 6 (20,0 %), $p < 0,01$), в структуре которых весомую долю занимало оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения (60 (47,2 %) против 4 (13,3 %), $p < 0,01$). В 18,1 % случаях роды у женщин группы P1 осложнялись слабостью родовой деятельности. Объем общей кровопотери в родах у рожениц группы с оперированными яичниками в анамнезе была значимо выше, чем в группе P2: $357,1 \pm 234,2$ мл против $151,7 \pm 20,7$ мл, $p < 0,05$.

Средняя масса ребенка при рождении составила $3137,8 \pm 596,4$ г в группе P1, группе P2 – $3378,3 \pm 371,5$ г ($p < 0,05$). Средний рост – соответственно $51,4 \pm 3,5$ и $53,1 \pm 1,9$ см ($p < 0,01$). Состояние новорожденных по шкале Апгар на первой минуте в группе P1 оценено в $7,3 \pm 0,7$ баллов, а в группе P2 – в $7,8 \pm 0,6$ баллов ($p < 0,01$), на пятой минуте – в группе P1 оценено в $7,8 \pm 0,5$ баллов, а в группе P2 – в $8,2 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,01$).

В 5,5 % случаев дети рожениц группы с оперированными яичниками в анамнезе нуждались в реанимационных мероприятиях ($p > 0,05$), и в 1,5 % случаев были выявлены пороки внутриутробного развития ($p < 0,001$).

Осложнения послеродового периода наблюдались только в группе женщин с оперированными яичниками по поводу ДОЯ / ООЯ в анамнезе ($p < 0,001$). В трех случаях у женщин с оперированными яичниками выявлены послеродовые кровотечения и у двух рожениц зафиксирована гематометра.

Таким образом, течение гестационного периода у женщин с оперированными в анамнезе яичниками, в отличие от пациенток без операций на яичниках, чаще осложнялось угрозой прерывания беременности в разные сроки, плацентарной недостаточностью и аномалиями расположения плаценты, преэклампсией; роды чаще были преждевременными, имели патологический характер в основном за счет операции кесарева сечения.

Дети родильниц группы P1, в отличие от группы P2, при рождении имели более низкие росто-весовые показатели и оценку по шкале Апгар; нуждались в проведении реанимационных мероприятий.

4.4. Корреляционный анализ лабораторных и клинических показателей у беременных с оперированными яичниками в анамнезе

При корреляционном анализе лабораторных показателей у беременных с оперированными яичниками в I, II и III триместре соответственно выявлена положительная взаимосвязь уровня ХГЧ с концентрацией:

- АТ III: $\rho = 0,3$ ($p < 0,001$); $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$); $\rho = 0,5$ ($p < 0,001$);
- тромбоцитов: $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$); $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$); $\rho = 0,3$ ($p < 0,01$);
- прогестерона: $\rho = 0,9$ ($p < 0,001$); $\rho = 0,5$ ($p < 0,001$); $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$);

и отрицательная взаимосвязь с уровнем:

- ГЦ: $\rho = -0,9$ ($p < 0,001$); $\rho = -0,5$ ($p < 0,001$); $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$),
- РФМК: $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$); $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$); $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$),

а также – средняя связь с уровнем фибриногена в I и во II триместре соответственно: $\rho = -0,4$ и $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$).

Отмечено, что у женщин с оперированными яичниками между уровнем прогестерона в I триместре и концентрацией АТ III и тромбоцитами в течение всей беременности была прямая взаимосвязь: $\rho = 0,4$, $\rho = 0,4$, $\rho = 0,5$ ($p < 0,001$) и $\rho = 0,4$, $\rho = 0,3$, $\rho = 0,3$ ($p < 0,001$).

Выявлена обратная взаимосвязь у беременных с оперированными яичниками в анамнезе между уровнем прогестерона в I триместре и концентрацией ГЦ в течение всей беременности: $\rho = -0,8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,6$ ($p < 0,001$), а также с суммой мутаций генов фолатного цикла – $\rho = -0,5$ ($p < 0,001$). Положительная взаимосвязь между уровнем прогестерона в I триместре и длиной шейки матки во II триместре – $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$), а также с биофизическим профилем плода – $\rho = 0,3$ ($p < 0,01$).

При корреляционном анализе лабораторных показателей у беременных с оперированными яичниками отмечена прямая взаимосвязь уровня эстрадиола в I триместре с уровнем АТ III в I триместре – $\rho = 0,4$; II – $\rho = 0,5$ и III триместре – $\rho = 0,6$ ($p < 0,001$) и концентрацией тромбоцитов – $\rho = 0,5$, $\rho = 0,4$, $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$) соответственно на протяжении всей беременности.

Обратная корреляционная зависимость уровня эстрадиола в I триместре с концентрацией в I, II и III триместре соответственно:

- ГЦ: $\rho = -0,8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,7$ ($p < 0,001$),
- уровнем фибриногена: $\rho = -0,4$, $\rho = -0,5$, $\rho = -0,3$ ($p < 0,001$),
- РФМК: $\rho = -0,5$, $\rho = -0,5$, $\rho = -0,5$ ($p < 0,001$),

а также суммой мутаций: $\rho = -0,6$ ($p < 0,001$).

В результате корреляционного анализа лабораторных показателей у беременных с оперированными яичниками выявлена прямая взаимосвязь суммы мутаций генов фолатного цикла в течение беременности с уровнем:

- ГЦ: $\rho = 0,7$, $\rho = 0,8$, $\rho = 0,6$ ($p < 0,001$),
- фибриногена: $\rho = 0,5$, $\rho = 0,5$, $\rho = 0,3$ ($p < 0,001$),
- РФМК: $\rho = 0,3$, $\rho = 0,5$, $\rho = 0,3$ ($p < 0,001$).

Также, отмечена обратная взаимосвязь показателя суммы мутаций генов фолатного цикла с уровнем в I, II и III триместре соответственно:

- АТ III: $\rho = -0,5$, $\rho = -0,6$, $\rho = -0,7$ ($p < 0,001$),
- тромбоцитами: $\rho = -0,4$, $\rho = -0,5$, $\rho = -0,3$ ($p < 0,001$),
- прогестероном: $\rho = -0,5$, $\rho = -0,4$, $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$),

а в I и во II триместре – с длительностью АЧТВ: $\rho = -0,3$ и $\rho = -0,3$ ($p < 0,01$).

По результатам корреляционного анализа отмечается обратная средняя связь между уровнем ГЦ в I триместре и количеством тромбоцитов в I триместре – $\rho = -0,5$, во II – $\rho = -0,5$ и в III триместре – $\rho = -0,5$ ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция была отмечена между исходным уровнем ГЦ и АТ III в течение всего периода гестации, однако к III триместру связи усиливалась: $\rho = -0,5$, $\rho = -0,7$ и $\rho = -0,8$ ($p < 0,001$).

Прямая взаимосвязь отмечается между уровнем ГЦ в I триместре и концентрацией фибриногена и РФМК на протяжении всей беременности: $\rho = 0,5$, $\rho = 0,5$ и $\rho = 0,4$ ($p < 0,001$); и $\rho = 0,5$, $\rho = 0,6$ и $\rho = 0,5$ ($p < 0,001$) соответственно. Кроме этого, между уровнем ГЦ в I триместре и длительностью АЧТВ на протяжении гестации определялась обратная средне-слабая связь: $\rho = -0,3$, $\rho = -0,3$, $\rho = -0,3$ ($p = 0,005$).

При корреляционном анализе показателей I триместра беременности значимые коэффициенты ранговой корреляции получены между ГЦ и гормонами крови: с прогестероном в течение всей беременности ($\rho = -0,8$, $\rho = -0,5$, $\rho = -0,6$, $p < 0,001$), а в I триместре – с эстрадиолом ($\rho = -0,8$, $p < 0,001$) и ХГЧ ($\rho = -0,8$, $p < 0,001$).

Наблюдалась положительная связь между уровнем ГЦ в I триместре и суммой мутаций: $\rho = 0,7$ ($p < 0,001$). Зафиксирована прямая сильная корреляционная зависимость между уровнем ГЦ в I триместре и его концентрацией на протяжении II и III триместров – соответственно $\rho = 0,9$ и $\rho = 0,8$ ($p < 0,001$).

Между параметрическими показателями и оценкой состояния ребенка при рождении с уровнем ГЦ в I триместре определяется обратная взаимосвязь средней силы: по росту – $\rho = -0,4$, по весу – $\rho = -0,4$ и по оценке состояния при рождении – $\rho = -0,3$ ($p < 0,001$). Отрицательная средняя связь между ГЦ в I триместре и длиной шейки матки во II триместре – $\rho = -0,4$ и БПП – $\rho = -0,4$ ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ позволил установить взаимосвязь ГЦ с гормонами, показателями системы гемостаза, генетическими полиморфизмами фолатного обмена, что предполагает его участие в реализации как акушерских, так и перинатальных осложнений.

ГЛАВА 5

ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ/ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКАМИ В АНАМНЕЗЕ

5.1. Особенности развития акушерских осложнений у беременных с оперированными по поводу доброкачественных опухолей / опухолевидных образований яичниками в анамнезе

С целью изучения возможных факторов риска развития акушерских осложнений, у беременных с оперированными яичниками, произведена статистическая обработка данных в контексте конкретного гестационного осложнения, т.е. значимость всех нижеприведенных показателей была оценена при сравнении выборки пациенток с определенным осложнением и без него.

В дальнейшем произведен анализ анамнестических и лабораторных данных в соответствующих осложнениям подгруппах. Выявлены достоверные отличия в изучаемых подгруппах и сформирована таблица оценки рисков определенных акушерских осложнений.

Изучая наличие вредных привычек у пациенток с преэклампсией, выявлено в 7,5 раза чаще наличие табакокурения (43,5 % против 5,8 %, $p < 0,001$), в 11,4 раза чаще нарушение диеты (43,5 % против 3,8 %, $p < 0,001$), в 4 раза чаще женщины вели малоподвижный образ жизни (26,1 % против 6,7 %, $p < 0,05$) (Таблица 5.1). Среди экстрагенитальной патологии у беременных с преэклампсией наблюдались значимые отличия в сердечно-сосудистой (39,1 % против 4,8 %, $p < 0,001$), мочевыделительной (52,2 % против 11,5 %, $p < 0,001$) и эндокринной системах (43,5 % и 20,2 %, $p < 0,05$).

Изучая наличие вредных привычек среди беременных с репродуктивными потерями отмечено, что курящих среди них выявлялось на 14 % больше (26,5 % против 12,6 %, $p < 0,05$). Также у беременных с репродуктивными потерями

значимо чаще выявлялись соматические заболевания: в 1,5 раза чаще со стороны мочевыделительной (44,1 % против 18,9 %, $p < 0,01$) и нервной (44,1 % против 26,8 %, $p < 0,05$) системы, а также желудочно-кишечного тракта (52,9 % против 35,4 %, $p < 0,05$).

Отмечено, что пациентки с оперированными яичниками в анамнезе и преждевременными родами чаще курят (53,8 % против 7,9 %, $p < 0,001$), имеют погрешности в питании (30,8 % против 8,8 %, $p < 0,05$). Кроме того, у них чаще выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы (46,2 % против 7 %, $p < 0,001$).

Оценка анамнестических данных у женщин с оперированными яичниками и наличием или отсутствием патологических родов не выявила значимых отличий со стороны вредных привычек. Из соматической патологии у пациенток с оперированными яичниками и данным исходом чаще выявлялись заболевания нервной (47,8 % против 10,9 %, $p < 0,001$) и дыхательной системы (18,1 % против 5,5 %, $p < 0,05$).

Изучая клинико-анамнестические характеристики беременных с оперированными яичниками и наличием СЗРП, обращает внимание частота выявления вредных привычек: в 3,5 раза чаще отмечается табакокурение (36,4 % против 10,3 %, $p < 0,05$), в 6 раз – нарушение диеты (45,5 % против 7,8 %, $p < 0,01$) и в 10 раз – злоупотребление кофе (63,6 % против 9,5 %, $p < 0,001$). Среди соматической патологии значимые отличия между беременными без СЗРП и с данным осложнением определяются в сердечно-сосудистой системе (8,6 % против 36,4 %, $p < 0,05$), в мочевыделительной системе (16,4 % против 45,5 %, $p < 0,05$), нервной системе (22,4 % против 72,7 %, $p < 0,001$).

Изучая наличие вредных привычек у беременных с нарушениями в системе МППК выявлено, что они в 3 раза чаще курят (33,3 % против 10,4 %, $p < 0,05$), в 4 раза чаще нарушают диету (33,3 % против 8,7 %, $p < 0,05$) и злоупотребляют кофе (41,7 % против 11,3 %, $p < 0,05$). Отмечено, что в 5 раз чаще у беременных с оперированными яичниками и нарушением в системе МППК встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (41,7 % против 7,8 %, $p < 0,01$), в

3 раза – мочевыделительной (41,7 % против 16,5 %) и дыхательной системы (33,3 % против 10,4 %, $p < 0,05$).

Отмечено, что беременные с угрозой аборта в I триместре в 4 раза чаще ведут малоподвижный образ жизни (15,4 % против 4,2 %, $p < 0,05$) и в 2 раза чаще злоупотребляют кофе (20,0 % против 8,3 %, $p < 0,05$), в отличие от женщин без данного акушерского осложнения. По показателям экстрагенитальных заболеваний, различий между подгруппами не выявлено.

Анализируя данные касательно вредных привычек и соматической патологии у беременных с угрозой аборта / преждевременных родов во II и III триместре, значимых различий также не было установлено.

Оценивая наличие вредных привычек у женщин с плацентарной недостаточностью во II триместре выявлено, что они в 3 раза чаще курят (25,7 % против 7,9 %, $p < 0,01$) и злоупотребляют кофе (31,4 % против 8,9 %, $p < 0,01$). Также в 4 раза чаще отмечаются заболевания сердечно-сосудистой (22,9 % против 5,9 %, $p < 0,01$) и в 2 раза чаще – нервной системы (45,7 % против 24,8 %, $p < 0,05$) у данной категории пациенток.

При изучении наличия вредных привычек и соматической патологии у беременных с оперированными яичниками в анамнезе, в зависимости от наличия плацентарной недостаточности в III триместре, значимых отличий не обнаружено.

Таким образом, сравнительный анализ вредных привычек у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе показал, что курение – как фактор риска – превалировало при преждевременных родах, преэклампсии, СЗРП, нарушениях МППК, репродуктивных потерях и плацентарной недостаточности во II триместре ($p < 0,05$).

Нарушение диеты имело значение при СЗРП и преэклампсии, в меньшей степени – при нарушениях в системе МППК, преждевременных родах ($p < 0,05$). Негативное влияние злоупотребления кофе было достоверным при СЗРП, нарушениях в системе МППК и плацентарной недостаточности во II триместре ($p < 0,05$) (Таблица 5.1).

Что касается экстрагенитальной патологии, то заболевания сердечно-сосудистой системы были достоверно значимы при преэклампсии, преждевременных родах, СЗРП, нарушениях в системе МППК ($p < 0,05$). Заболевания ЖКТ имели значение только у женщин с репродуктивными потерями ($p < 0,05$).

Заболевания мочевыделительной системы – как фактор риска – преобладали в случае преэклампсии, преждевременных родов, СЗРП, репродуктивных потерь и нарушений МППК, а эндокринная патология – только в случае преэклампсии ($p < 0,05$). Что касается неврологической патологии, то в большей степени она оказывала влияние на СЗРП и патологические роды, а также на плацентарную недостаточность во II триместре и репродуктивные потери ($p < 0,05$).

Оценка гинекологического статуса у пациенток с рассматриваемыми акушерскими осложнениями выявила следующие тенденции (Таблица 5.2). Несмотря на высокую частоту НМЦ, этот показатель можно рассматривать как фактор риска лишь преэклампсии (78,3 % против 56,7 %, $p < 0,05$). Эндометриоз также имеет значение в развитии плацентарной недостаточности во II–III триместре (соответственно, 42,9 % против 25,7 %; 45,7 % против 26,1 %, $p < 0,05$).

Репродуктивные потери, согласно представленным данным, ассоциированы с самим фактом резекции яичников в анамнезе (58,8 % против 27,6 %, $p < 0,01$), медицинским абортom (55,9 % против 20,5 %, $p < 0,01$) и, в меньшей степени – с наличием у пациентки кольпита (35,3 % против 14,2 %, $p < 0,01$).

Учитывая однозначно негативные последствия аборта для здоровья женщины, в контексте проведенного исследования следует отметить его влияние на частоту преждевременных родов (53,8 % против 16,7 %, $p < 0,01$), тогда как патологические роды ассоциированы с патологическими родами в прошлом (22,2 % против 0 %, $p < 0,001$) и, в меньшей степени – с наличием у пациентки кольпита (19,4 % против 7,3 %, $p < 0,05$).

Таблица 5.1 – Особенности анамнеза пациенток группы P1 в зависимости от наличия акушерских осложнений (абс. (%))

Показатель	ПЭ, n = 23	Репродуктивные потери, n = 34	ПР, n = 13	Патологические роды, n = 72	СЭРП, n = 11	Нарушения МПШК, n = 12	Угроза аборта в I триместре, n = 65	Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	Угроза ПР в III триместре, n = 27	ПН во II триместре, n = 35	ПН в III триместре, n = 35
Курение	10 43,5%*	9 26,5%*	7 53,8%*	11 15,3%	4 36,4%*	4 33,3%*	12 18,5%	2 4,7%	3 11,1%	9 25,7%*	4 11,4%
Нарушение диеты	10 43,5%*	1 2,9%	4 30,8%*	9 12,5%	5 45,5%*	4 33,3%*	8 12,3%	3 7,0%	2 7,4%	6 17,1%	5 14,3%
Малоподвижный образ жизни	6 26,1%*	1 2,9%	0 0,0%	9 12,5%	1 12,5%	1 8,3%	10 15,4%*	6 14,0%	1 3,7%	3 8,6%	4 11,4%
Злоупотребление кофе	5 21,7%	3 8,8%	3 23,1%	13 18,1%	7 63,6%*	5 41,7%*	13 20,0%*	8 18,6%	5 18,1%	11 31,4%*	7 20,4%
Сердечно-сосудистые заболевания	9 39,1%*	3 8,8%	6 46,2%*	10 13,9%	4 36,4%*	5 41,7%*	10 15,4%	3 7,0%	2 7,4%	8 22,9%*	5 14,3%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9 39,1%	18 52,9%*	4 30,8%	26 36,1%	4 36,4%	7 58,3%	27 41,5%	17 39,5%	10 37,0%	12 34,3%	10 28,6%
Заболевания мочевыделительной системы	12 52,1%*	15 44,1%*	6 46,2%*	14 19,4%	5 45,5%*	5 41,7%*	19 23,9%	8 18,6%	6 22,2%	9 25,7%	9 25,7%
Заболевания дыхательной системы	2 8,7%	0 0,0%	2 15,4%	13 18,1%*	3 27,3%	4 33,3%*	3 4,6%	5 11,6%	5 18,5%	4 11,4%	5 14,3%
Заболевания эндокринной системы	10 44,5%*	8 23,5%	4 30,8%	28 38,9%	2 18,2%	3 25,0%	18 27,7%	12 27,9%	8 29,6%	12 34,3%	10 28,6%
Заболевания нервной системы	7 30,4%	15 44,1%*	3 23,1%	11 47,8%*	8 72,7%*	6 50,0%	23 35,4%	16 37,2%	11 40,7%	16 45,7%*	12 34,3%

Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения при $p < 0,05$.

Таблица 5.2 – Особенности гинекологического статуса, объем выполненного оперативного вмешательства на придатках матки и акушерский анамнез беременных с оперированными в анамнезе яичниками в зависимости от наличия акушерских осложнений (абс. (%))

Показатель	ПЭ, n = 23	Репродуктивные потери, n = 34	ПР, n = 13	Патологические роды, n = 72	СЭРП, n = 11	Нарушения МПШК, n = 12	Угроза аборта в I триместре, n = 65	Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	Угроза ПР в III триместре, n = 27	ПН во II триместре, n = 35	ПН в III триместре, n = 35
НМЦ	18 78,3% *	12 35,3 *	11 84,6	43 59,7	8 72,7%	10 83,3%	35 53,8%	23 53,5%	12 44,4%	25 71,4%	23 65,7%
Эндометриоз	11 47,8%	7 20,6%	4 30,8%	26 36,1%	2 18,2%	3 25,0%	20 30,8%	15 34,9%	6 22,2%	15 42,9%*	16 45,7%*
Кольпит	4 17,4%	12 35,3% *	2 15,4%	14 19,4% *	4 36,4% *	5 41,7% *	16 24,6%	10 23,3%	8 29,6% *	6 17,1%	6 17,1%
Заболевание шейки матки	6 26,1%	11 32,4%	0 0,0%	19 26,4%	0 0,0%	0 0,0%	18 27,7%	16 37,2%*	8 29,6%	10 28,6%	9 25,7%
Аднексит	6 26,1%	7 20,6%	4 30,8%	20 27,8%	7 63,6%*	7 58,3%*	16 24,6%	12 27,9%	9 33,3%	8 22,9%	7 20,0%
Бесплодие	3 13,0%	0 0,0%	4 30,8%	11 15,3%	4 36,4%	4 33,3%*	7 10,8%*	5 11,6%	3 11,1%	7 20,0%	5 14,3%
Резекция яичников	6 26,1%	20 58,8%*	6 46,2%	22 30,6%	4 11,4%	7 58,3%*	26 40,0%	21 48,8%*	15 55,6%*	10 28,6%	10 28,6%
– односторонняя	5 21,7%	20 58,8%*	4 30,8%	19 26,4%	2 18,2%*	4 33,3%	24 36,9%	19 44,2%*	12 44,4%*	7 20,0%	7 20,0%
– двусторонняя	1 4,3%	0 0,0%	2 15,4%	3 4,2%	3 6,1%	3 25,5%*	2 3,1%	2 4,7%	3 11,1%*	3 8,6%	3 8,6%

Продолжение Таблицы 5.2

Показатель	ПЭ, n = 23	Репродуктивные потери, n = 34	ПР, n = 13	Патологические роды, n = 72	СЗРП, n = 11	Нарушения МПК, n = 12	Угроза аборта в I триместре, n = 65	Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	Угроза ПР в III триместре, n = 27	ПН во II триместре, n = 35	ПН в III триместре, n = 35
Цистэктомия	13 56,5%	14 41,2%*	7 53,8%	40 55,6% *	7 8,8% *	5 41,7%	31 47,7%*	22 51,2%*	13 48,1%	22 62,9%	21 60,0%
– односторонняя	12 52,2%	12 35,3%*	7 53,8%	35 48,6%*	7 63,8%	5 41,7%	28 43,1%*	21 48,8%*	13 48,1%	19 54,3%	19 54,3%
– двусторонняя	1 4,3%	2 5,9%	0 0,0%	5 6,9%	0 0,0%	0 0,0%	3 4,6%	1 2,3%	0 0,0%	3 8,6%	2 5,7%
Аднексэктомия	4 17,4%	0 0,0%	0 0,0%	11 15,3%	2 18,2%	0 0,0%	12 18,5%*	6 14,0%*	4 14,8%	5 14,3%	2 5,7%
Сальпингэктомия	2 8,7%	0 0,0%	4 30,8%*	1 1,4%	2 18,2%	2 16,7%	3 4,6%	2 4,7%	6 22,2%*	2 5,7%	0 0,0%
Медицинский аборт	5 21,7%	19 55,9%*	7 53,8%*	16 22,2%	2 18,2%	4 33,3%	22 33,8%	14 32,6%	6 22,2%	8 22,9%	8 22,9%
Самопроизвольный аборт	3 13,0%	8 23,5%	2 15,4%	10 13,9%	5 45,5%*	4 33,3%	13 20,0%	5 11,6%	3 11,1%	5 14,3%	6 17,1%
Роды патологические	2 8,7%	4 11,8%	1 7,4%	16 22,2%*	1 9,1%	1 8,3%	6 9,2%	4 9,3%	0 0,0%	3 8,6%	4 11,4%
Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения при $p < 0,05$.											

Значимое влияние на СЗРП может оказывать наличие в анамнезе аднексита (63,6 % против 18,1 %, $p < 0,01$), самопроизвольного аборта (45,5 % против 10,3 %, $p < 0,01$) и кольпита (36,4 % против 12,1 %, $p < 0,05$).

Нарушения в системе МППК в высокой степени ассоциированы с аднекситом (58,3 % против 18,3 %, $p < 0,01$), бесплодием (33,3 % против 10,4 %, $p < 0,05$), кольпитом (41,7 % против 11,3 %, $p < 0,05$) и резекцией яичников в анамнезе (58,3 % против 24,3 %, $p < 0,05$).

Угроза аборта в I триместре может быть связана с фактом аднексэктомии (18,5 % против 3,1 %, $p < 0,01$), во II триместре к этому фактору риска невынашивания добавляются заболевания шейки матки (37,2 % против 21,5 %, $p < 0,05$) и односторонняя резекция яичников (44,2 % против 20,4 %, $p < 0,01$) и цистэктомия (14,0 % против 9,7 %, $p < 0,05$).

У пациенток с преэклампсией выявлена значимая роль структуры гистотипа ДОЯ/ООЯ за счет эндометриоидных яичниковых образований (47,8 % против 26,9 %, $p < 0,05$).

Оценивая гормональный статус у пациенток с оперированными яичниками в контексте акушерских осложнений во время настоящей беременности, очевидна преимущественная роль в их возникновении дефицита ХГЧ и эстрадиола в I триместре, а прогестерона – во всех триместрах ($p < 0,05$).

Главным образом, это видно на примере преэклампсии, репродуктивных потерь, угрозы невынашивания беременности в I-II триместре, плацентарной недостаточности во II триместре (Таблица 5.3).

Так, у беременных с репродуктивными потерями значимо ниже в I триместре уровень прогестерона ($20,2 \pm 6,6$ против $29,3 \pm 3,6$ нг/мл, $p < 0,001$), ХГЧ ($31840,7 \pm 25020,8$ против $113788,0 \pm 47759,2$ МЕд/л, $p < 0,001$), и эстрадиола ($619,2 \pm 388,0$ против $1316,7 \pm 423,2$ пг/мл, $p < 0,001$); а также прогестерона во II триместре беременности ($42,2 \pm 7,7$ против $48,9 \pm 2,9$ нг/мл, $p < 0,001$).

У женщин с оперированными яичниками и преждевременными родами выявлены значимо низкие показатели: в I триместре – уровня прогестерона ($26,6 \pm 3,6$ против $29,7 \pm 3,4$ нг/мл, $p < 0,01$); эстрадиола ($1065,6 \pm 368,1$ против

1345,3 ± 421,0 пг/мл, $p < 0,001$), а во II и III триместрах – уровня прогестерона (соответственно, 47,2 ± 2,3 против 49,1 ± 2,9 нг/мл; 114,6 ± 18,7 против 129,9 ± 12,7 нг/мл, $p < 0,01$).

При изучении гормонального профиля у беременных с оперированными яичниками с наличием СЗРП и без него в течение беременности, значимые отличия между выборками выявлены в уровне прогестерона в I и III триместрах (соответственно, 27,0 ± 3,1 против 29,6 ± 3,5 нг/мл, $p < 0,05$; 111,1 ± 17,9 против 129,9 ± 12,7 нг/мл, $p < 0,001$); эстрадиола в I триместре (1056,9 ± 285,5 против 1341,3 ± 426,8 пг/мл, $p < 0,01$).

Отмечено, что у беременных с оперированными яичниками и нарушением в системе МППК значимо ниже был уровень прогестерона в течение всей беременности (I триместр – 26,7 ± 3,3 против 29,6 ± 3,5 нг/мл, $p < 0,05$; II триместр – 46,8 ± 2,2 против 49,1 ± 2,9 нг/мл, $p < 0,01$; III триместр – 111,9 ± 18,5 против 130,1 ± 12,5 нг/мл, $p < 0,01$) а также уровень эстрадиола в I триместре (1048,2 ± 277,1 против 1344,7 ± 426,9 пг/мл, $p < 0,01$).

Также отмечено, что у женщин с угрозой аборта в I триместре более низкий уровень прогестерона в течение всей беременности (I триместр – 25,1 ± 5,6 против 28,9 ± 5,3 нг/мл, $p < 0,001$; II-III триместр – 47,6 ± 2,6 против 48,9 ± 4,2 нг/мл, $p < 0,01$), ХГЧ (62047,4 ± 38051,9 против 119797,8 ± 52938,3 МЕд/л, $p < 0,001$) и эстрадиола (925,8 ± 372,7 против 1334,3 ± 515,3 пг/мл, $p < 0,001$) в I триместре.

По данным гормонального обследования, у беременных с оперированными яичниками с угрозой аборта / преждевременных родов во II триместре значимо ниже были показатели прогестерона в I (27,8 ± 3,4 против 29,9 ± 3,7 нг/мл, $p < 0,001$) и во II триместре (46,7 ± 4,3 против 49,6 ± 2,9 нг/мл, $p < 0,001$), а также уровня ХГЧ (88869,7 ± 42171,2 против 124551,2 ± 47072,9 МЕд/л, $p < 0,001$) и эстрадиола (1127,5 ± 318,8 против 1405 ± 445,7 пг/мл, $p < 0,001$) в I триместре.

В гормональном статусе среди пациенток с угрозой преждевременных родов в III триместре значимые отличия выявлены только в уровне прогестерона во II триместре (48,1 ± 2,7 против 49,1 ± 3,0 нг/мл, $p < 0,05$).

В гормональном статусе у женщин с плацентарной недостаточностью во II триместре имелись значимые отличия в уровне прогестерона в течение всей беременности (I триместр – $27,1 \pm 3,4$ против $29,7 \pm 3,6$ нг/мл, $p < 0,001$; II триместр – $46,7 \pm 4,9$ против $49,0 \pm 3,1$ нг/мл, $p < 0,01$; III триместр – $122,9 \pm 16,7$ против $130,3 \pm 12,7$ нг/мл, $p < 0,05$) и концентрации ХГЧ ($91575,6 \pm 40319,1$ против $116547,9 \pm 49348,5$ МЕд/л, $p < 0,05$) и эстрадиола в I триместре ($1092,8 \pm 266,1$ против $1362,1 \pm 442,8$ пг/мл, $p < 0,001$).

Что касается патологических родов, угрозы невынашивания и плацентарной недостаточности в III триместре, то для данных осложнений не выявлено достоверно значимых отклонений указанных гормонов от среднегрупповых показателей ($p > 0,05$).

Исследование полиморфизма генов фолатного цикла показало, что мутация MTHFR C677T наблюдается у подавляющего большинства пациенток с СЗРП (89,9 % против 24,1%), преэклампсией (65,2 % против 22,1 %), нарушениями в системе МППК (66,7 % против 26,1 %) и преждевременными родами (61,5 % против 26,3 %) ($p < 0,001$), причем, данный мутантный ген представлен преимущественно в гомозиготном состоянии (Таблица 5.4). В каждом втором – третьем случае мутация MTHFR C677T выявлялась у пациенток с угрозой невынашивания беременности в I–II триместре, плацентарной недостаточностью во II триместре, при патологических родах.

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении полиморфизма гена MTHFR A1298C ($p < 0,001$), с той лишь поправкой, что в каждом втором случае его мутация выявлялась у женщин с риском невынашивания беременности в I и III триместре и плацентарной недостаточностью во II–III триместре ($p < 0,05$).

Кроме того, при СЗРП, угрозе прерывания беременности и плацентарной недостаточности во II триместре данный мутантный ген присутствовал в гомозиготной форме.

Таблица 5.3 – Показатели гормонов у беременных с оперированными в анамнезе яичниками в зависимости от наличия акушерских осложнений (M±m)

Акушерские осложнения	I триместр				II триместр	III триместр
	ХГЧ, МЕд/л	Прогестерон, нг/мл	Эстрадиол, пг/мл	ДГЭА-с, мкг/мл	Прогестерон, нг/мл	Прогестерон, нг/мл
ПЭ, n = 23	93453,5 ± 33316,2*	26,9 ± 2,4*	1012,3 ± 147,5*	0,8 ± 0,2	47,5 ± 1,9*	120,7 ± 15,9*
Репродуктивные потери, n = 34	31840,7 ± 25020,8*	20,2 ± 6,6*	619,2 ± 388,0*	0,8 ± 0,3	42,2 ± 7,7*	
ПР, n = 13	100003,1 ± 42522,4	26,6 ± 3,6*	1065,6 ± 368,1*	0,7 ± 0,2	47,2 ± 2,3*	114,6 ± 18,7*
Патологические роды, n = 72	107098,4 ± 45373,0	28,9 ± 3,3		0,7 ± 0,2	48,6 ± 2,9	126,9 ± 14,9
СЗРП, n = 11	90747,3 ± 34815,5	27,0 ± 3,1*	1056,9 ± 285,5*	0,7 ± 0,2	47,9 ± 2,5	111,1 ± 17,9*
Нарушения МППК, n = 12	94116,3 ± 32828,7	26,7 ± 3,3*	1048,2 ± 277,1*	0,7 ± 0,2	46,8 ± 2,2*	111,9 ± 18,5*
Угроза абортa в I триместре, n = 65	62047,4 ± 38051,9*	25,1 ± 5,6*	925,8 ± 372,7*	0,7 ± 0,2	47,6 ± 2,6*	47,6 ± 2,6*
Угроза абортa / ПР во II триместре, n = 43	88869,7 ± 42171,2*	27,8 ± 3,4*	1127,6 ± 318,8*	0,7 ± 0,2	46,7 ± 4,3*	126,0 ± 14,8
Угроза ПР в III триместре, n = 27	107105,7 ± 48489,6	28,3 ± 3,3	1201,6 ± 394,6	0,8 ± 0,2	48,1 ± 2,7*	127,8 ± 15,3
ПН во II триместре, n = 35	91575,6 ± 40319,1*	27,1 ± 3,4*	1092,8 ± 266,1*	0,7 ± 0,2	46,7 ± 4,9*	122,9 ± 16,7*
ПН в III триместре, n = 35	104607,3 ± 37781,3	28,6 ± 2,7	1223,9 ± 327,6	0,8 ± 0,2	48,4 ± 2,7	122,9 ± 15,3*
Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения при (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни).						

Таблица 5.4 – Полиморфизм генов фолатного цикла у беременных, с оперированными в анамнезе яичниками в зависимости от наличия акушерских осложнений (абс. (%))

Акушерские осложнения	Мутация MTHFR 677			Мутация MTHFR 1298			Мутация MTR 66			Мутация MTRR 2756		
	да	гомо-зиготная	гетеро-зиготная	да	гомо-зиготная	гетеро-зиготная	да	гомо-зиготная	гетеро-зиготная	да	гомо-зиготная	гетеро-зиготная
ПЭ, n = 23	15 65,2%*	14 60,9%*	1 4,3%	13 56,5%*	7 30,4%*	6 26,1%	10 43,5%*	4 17,4%	6 26,1%	4 17,4%	3 13,0%	1 4,3%
Репродуктивные потери, n = 34	12 35,3%	3 8,8%	9 26,5%*	17 50,0%*	7 20,6%*	10 29,4%	11 32,4%	4 11,8%	7 20,6%	20 58,8%*	9 26,5%*	11 32,4%*
ПР, n = 13	8 61,5%*	7 53,8%*	1 7,7%	7 53,8%*	5 38,5%*	2 15,4%	6 46,2%	5 38,5%*	1 7,7%	3 23,1%	2 15,4%	1 7,7%
Патологические роды, n = 72	27 37,5%*	18 25,0%*	9 12,5%	23 31,9%	8 11,1%	15 20,8%	18 25,0%	6 8,3%	12 16,7%	15 20,8%	7 9,7%*	8 11,1%
СЗРП, n = 11	10 90,9%*	9 81,8%*	1 9,1%	9 81,8%*	3 27,3%*	6 54,5%*	6 54,5%*	5 45,5%*	1 9,1%	4 36,4%	3 27,3%*	1 9,1%
Нарушения МППК, n = 12	8 66,7%*	6 50,0%*	2 16,7%	8 66,7%*	4 33,3%*	4 33,3%	6 50,0%	5 41,7%*	1 8,3%	4 33,3%	3 25,0%*	1 8,3%
Угроза аборта в I триместре, n = 65	28 43,1%*	13 20,0%*	15 23,1%	31 47,7%*	11 16,9%*	20 30,8%*	20 30,8%	7 10,8%	13 20,0%	25 38,5%*	8 12,3%	17 26,2%
Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	17 39,5%*	8 18,6%	9 20,9%*	8 18,6%	2 4,7%	6 14,0%	10 23,3%	3 7,0%	7 16,3%	7 16,3%	2 6,5%	5 16,1%
Угроза ПР в III триместре, n = 27	11 40,7%	8 29,6%	3 11,1%	12 44,4%*	2 7,4%	10 37,0%*	10 37,0%	4 14,8%	6 22,2%	4 14,8%	0 0,0%	4 14,8%
ПН во II триместре, n = 35	15 42,9%*	15 42,9%	5 14,3%	13 37,1%*	7 20,0%*	15 42,9%*	21 60,0%	5 14,3%*	9 25,7%	25 71,4%	6 17,1%*	4 11,4%
ПН в III триместре, n = 35	13 37,1%	7 20,0%	6 17,1%	14 40,0%*	4 11,4%	10 28,6%	13 37,1%	4 11,4%	9 25,7%	12 34,3%*	5 14,3%*	7 20,0%

Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения при $p < 0,05$.

Полиморфизм гена MTR A66G, как значимый фактор, выявлялся в каждом втором случае у пациенток с преэклампсией и СЗРП ($p < 0,001$), в последнем случае – за счет его гомозиготной формы ($p < 0,05$). Что касается мутации гена MTRR A2756G, то с ней, согласно проведенному анализу, могут быть связаны репродуктивные потери, угроза аборта в I триместре и плацентарная недостаточность в III триместре ($p < 0,01$).

Анализ суммы мутации генов у женщин с изучаемыми акушерскими осложнениями позволил выявить следующие закономерности. У пациенток с преэклампсией сумма мутации составила $1,8 \pm 1,2$ (2; 1–3) и $0,9 \pm 0,9$ (1; 0–1,8) – без данного осложнения, $p < 0,001$. У пациенток с репродуктивными потерями данный показатель составил $1,8 \pm 0,6$ (2; 1,8–2) и $1,1 \pm 1,0$ (1; 0–2) – без репродуктивных потерь, $p < 0,001$.

У женщин с преждевременными родами – $1,9 \pm 1,3$ (2; 0,5–3) и $1,0 \pm 0,9$ (1; 0–2) – без данного исхода гестации, $p < 0,05$. Сумма мутаций у пациенток с СЗРП составила $2,6 \pm 0,5$ (3; 2–3) и без СЗРП – $0,9 \pm 0,9$ (1; 0–2), $p < 0,001$. У женщин с нарушением в системе МППК – $2,2 \pm 1,2$ (3; 1,3–3) и $0,9 \pm 0,9$ (1; 0–2) – без данного осложнения, $p < 0,001$.

У беременных с угрозой невынашивания в I и во II триместре – $1,6 \pm 0,9$ (2; 1–2) и $0,9 \pm 0,9$ (1; 0–2) – без данного осложнения, $p < 0,001$.

По данному показателю не было достоверно значимых отличий у женщин с патологическими родами (от пациенток без аналогичного исхода беременности, $p > 0,05$).

При изучении показателя ГЦ в динамике беременности, с точки зрения выявленных акушерских осложнений у пациенток, с оперированными яичниками в анамнезе, отмечен значимо высокий уровень ГЦ во всех триместрах – при преэклампсии, преждевременных родах, СЗРП, нарушениях МППК, угрозе аборта в I триместре, плацентарной недостаточности в III триместре ($p < 0,01$) (Таблица 5.5). Достоверно высокий показатель ГЦ в I–II триместре имел место у пациенток с репродуктивными потерями, угрозой прерывания и плацентарной недостаточностью во II триместре ($p < 0,01$).

Таблица 5.5 – Показатели ГЦ у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе в динамике беременности в зависимости от наличия акушерских осложнений ($M \pm m$)

Акушерские осложнения	I триместр	II триместр	III триместр
ПЭ, n = 23	8,3 ± 2,4 (7,9; 6,8–9,1)*	8,3 ± 2,0 (8,9; 6,1–10,1)*	7,6 ± 1,2 (7,2; 6,8–8,6)
Репродуктивные потери, n = 34	9,3 ± 1,9 (8,9; 7,9–10,5)*	7,5 ± 1,8 (7,8; 6–9,7)*	
ПР, n = 13	9,4 ± 3,1 (9,1; 6,7–12,7)*	8,7 ± 2,4 (10,1; 6,8–10,3)*	7,5 ± 2,0 (8,4; 6,1–9,1)*
Патологические роды, n = 72	6,6 ± 2,5 (6; 5–6,9)	6,1 ± 2,4 (5,6; 4,4–7,8)	5,0 ± 2,2 (4,5; 3,5–6,8)
СЗРП, n = 11	9,2 ± 2,5 (8,5; 7,3–11,6)*	10,3 ± 0,6 (10,2; 9,8–10,5)*	8,4 ± 1,1 (8,4; 7,1–9,2)*
Нарушения МППК, n = 12	8,8 ± 2,7 (9,1; 6,9–10,8)*	9,0 ± 2,1 (10; 8,1–10,3)*	7,4 ± 2,1 (8,3; 6,9–8,6)*
Угроза аборта в I триместре, n = 65	8,3 ± 2,5 (7,9; 6,8–10,15)*	7,0 ± 1,9 (6,4; 5,9–8,65)*	5,7 ± 1,7 (5,6; 5,2–6,9)*
Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	7,3 ± 2,5 (6,8; 5,6–8,1)*	6,5 ± 2,5 (5,9; 4,8–7,9)*	5,2 ± 1,8 (5,25; 3,75–6,18)
Угроза ПР в III триместре, n = 27	7,0 ± 2,6 (6,6; 5,3–8,1)	6,4 ± 2,5 (5,8; 4,5–9,3)	5,3 ± 2,2 (5,3; 3,5–6,9)
ПН во II триместре, n = 35	8,5 ± 2,8 (7,7; 5,9–10,9)*	7,7 ± 2,5 (6,9; 5,1–10,1)*	6,0 ± 2,5 (5,9; 3,75–8,5)
ПН в III триместре, n = 35	7,1 ± 1,8 (6,8; 5,9–7,9)*	6,8 ± 1,9 (6,1; 5,7–8,8)*	5,7 ± 1,9 (5,6; 3,8–6,9)*
Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения ($p < 0,01$, U-критерий Манна-Уитни).			

Исследование системы гемостаза в динамике беременности у пациенток, с оперированными яичниками в анамнезе в контексте выявленных акушерских осложнений, позволило выявить некоторые закономерности.

Так, в I триместре выявлено значимое снижение активности АТ III у беременных с преэклампсией, нарушениями в системе МППК, угрозой прерывания беременности в I и II триместре, плацентарной недостаточностью ($p < 0,01$) (Таблица 5.6).

Значимое снижение концентрации тромбоцитов было характерно для большинства рассматриваемых акушерских осложнений, за исключением: репродуктивных потерь, патологических родов, угрозы преждевременных родов и плацентарной недостаточности в III триместре ($p > 0,05$).

Снижение ПВ было не столь выраженным и имело место у женщин с патологическими родами, СЗРП ($p < 0,01$), тогда как у пациенток с репродуктивными потерями этот показатель был существенно повышен ($p < 0,001$).

Показатель ПИ в I триместре в контексте дифференциации наличия / отсутствия того или иного акушерского осложнения был мало информативен, его снижение отмечено было лишь при угрозе аборта / преждевременных родов во II триместре ($p < 0,01$).

При изучении коагулограммы в I триместре определены значимые отличия в показателях АЧТВ – они были снижены почти при всех рассматриваемых акушерских осложнениях, за исключением, патологических родов, нарушений в системе МППК и угрозы аборта / преждевременных родов во II триместре ($p > 0,05$).

Уровень фибриногена был существенно повышен во всех рассматриваемых подгруппах акушерских осложнений ($p < 0,01$) за исключением, пациенток с репродуктивными потерями.

Более высокие значения РФМК были отмечены у пациенток с преэклампсией, преждевременными родами, СЗРП и нарушениями в системе МППК, угрозой аборта в I триместре, плацентарной недостаточностью во II триместре ($p < 0,05$).

Во II триместре, как видно из представленных данных, дисбаланс показателей коагулограммы усугублялся (Таблица 5.7). Так, активность АТ III еще более снижалась, и к количеству пациенток с ее дефицитом в I триместре добавились подгруппы с преждевременными родами и СЗРП ($p < 0,01$).

Таблица 5.6 – Показатели системы гемостаза в I триместре беременности у пациенток, с оперированными в анамнезе яичниками, в зависимости от наличия акушерских осложнений (M±m)

Акушерские осложнения	АТ Ш, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	ПВ, с	ПИ, %	ТВ, с	АЧТВ, с	Фибриноген, г/л	РФМК, мг%
ПЭ, n = 23	90,4 ± 8,4*	204,7 ± 28,5*	15,6 ± 1,3	92,7 ± 5,9	15,4 ± 0,7	31,4 ± 2,2*	3,6 ± 0,5*	3,9 ± 0,6*
Репродуктивные потери, n = 34	93,3 ± 8,6	212,7 ± 28,9	16,9 ± 1,5*	92,9 ± 4,5	15,6 ± 0,9	32,4 ± 3,5*	3,2 ± 0,5	3,9 ± 0,5*
ПР, n = 13	92,5 ± 9,6	204,8 ± 29,1*	15,7 ± 1,9	92,2 ± 6,4	15,1 ± 0,6*	31,1 ± 2,0*	3,7 ± 0,4*	4,4 ± 0,4*
Патологические роды, n = 72	92,9 ± 7,8	221,0 ± 32,2	15,6 ± 1,3*	93,3 ± 6,1	15,5 ± 0,8	32,6 ± 3,5	3,3 ± 0,5*	3,7 ± 0,6
СЗРП, n = 11	88,6 ± 10,4	191,8 ± 24,7*	15,1 ± 1,0*	91,6 ± 5,6	15,1 ± 0,7*	30,6 ± 1,2*	3,9 ± 0,2*	4,3 ± 0,5*
Нарушения МППК, n = 12	90,9 ± 9,5*	195,3 ± 24,7*	15,7 ± 2,1	91,9 ± 5,8	15,3 ± 0,8	32,1 ± 2,7	3,7 ± 0,4*	4,1 ± 0,6*
Угроза аборта в I триместре, n = 65	90,7 ± 8,5*	191,9 ± 7,9*	16,2 ± 1,7	92,8 ± 5,6	15,5 ± 0,7	31,9 ± 2,8*	3,4 ± 0,5*	3,9 ± 0,6*
Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	92,1 ± 8,4*	210,6 ± 29,4*	15,9 ± 1,5	91,3 ± 4,9*	15,4 ± 0,8	32,6 ± 2,7	3,3 ± 0,5*	3,7 ± 0,6
Угроза ПР в III триместре, n = 27	93,4 ± 8,5	213,6 ± 32,3	15,9 ± 1,6	91,8 ± 6,1	15,2 ± 0,9	32,0 ± 3,2*	3,4 ± 0,6*	4,0 ± 0,6
ПН во II триместре, n = 35	90,5 ± 8,5*	203,3 ± 25,2*	15,7 ± 1,6	93,9 ± 6,5	15,5 ± 0,7	30,5 ± 2,5*	3,6 ± 0,4*	4,0 ± 0,6*
ПН в III триместре, n = 35	91,9 ± 6,8*	212,9 ± 29,5	15,7 ± 1,6	92,6 ± 6,1	15,4 ± 0,7	31,7 ± 3,1*	3,4 ± 0,4*	3,7 ± 0,6

Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения (p < 0,01, U-критерий Манна-Уитни).

Снижение концентрации тромбоцитов оставалось решающим для всех подгрупп I триместра, а также пациенток с репродуктивными потерями и угрозой преждевременных родов в III триместре ($p < 0,01$).

Снижение ПВ имело значение только лишь для пациенток с преэклампсией, репродуктивными потерями и преждевременными родами, плацентарной недостаточностью ($p < 0,01$).

Снижение ПИ было значимо лишь при анализе репродуктивных потерь, тогда как его повышение – при плацентарной недостаточности в III триместре ($p < 0,01$).

Снижение ТВ можно рассматривать как один из влияющих факторов в контексте СЗРП, нарушений МППК, плацентарной недостаточности в III триместре ($p < 0,01$).

Снижение АЧТВ на фоне повышения фибриногена и РФМК также было свойственно большинству из рассматриваемых акушерских осложнений ($p < 0,01$). Таким образом, вышеприведенные данные указывают на развитие гиперкоагуляционных процессов у беременных с оперированными яичниками в анамнезе со всеми видами акушерских осложнений.

В III триместре, так же, как в I и II, у женщин с оперированными яичниками в анамнезе и наличием изучаемых акушерских осложнений выявлены значимые отличия в показателях системы гемостаза в сравнении с женщинами без перечисленных исходов беременности (Таблица 5.8). Так, для у женщин с преэклампсией сохранялось повышение АЧТВ на фоне дефицита тромбоцитарного звена и сниженного уровня фибриногена и РФМК ($p < 0,01$).

У пациенток с преждевременными родами сохранялся значимо сниженный уровень АТ III и тромбоцитов, укороченное ТВ и АЧТВ ($p < 0,01$) на фоне повышенных показателей фибриногена и РФМК ($p < 0,01$).

У женщин с патологическими родами также определялся повышенный уровень РФМК, в отличие от пациенток без данного исхода беременности.

У беременных с СЗРП на фоне сниженного показателя тромбоцитов уровень фибриногена и РФМК был повышен, ТВ и АЧТВ укорочено ($p < 0,01$).

Таблица 5.7 – Показатели системы гемостаза во II триместре беременности у пациенток, с оперированными в анамнезе яичниками, в зависимости от наличия акушерских осложнений (M±m)

Акушерские осложнения	АТ III, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	ПВ, с	ПИ, %	ТВ, с	АЧТВ, с	Фибриноген, г/л	РФМК, мг%
ПЭ, n = 23	85,9 ± 6,2*	203,8 ± 56,6*	15,2 ± 1,3*	93,8 ± 3,8	15,4 ± 0,9	31,7 ± 2,6*	3,7 ± 0,6*	4,3 ± 0,9*
Репродуктивные потери, n = 34	90,6 ± 4,8	188,8 ± 10,6*	14,8 ± 0,7*	88,9 ± 2,4*	15,3 ± 0,5	32,9 ± 2,1	3,8 ± 0,7*	3,9 ± 0,6
ПР, n = 13	87,6 ± 7,9*	189,2 ± 25,5*	15 ± 0,8*	94,9 ± 3,4	15,5 ± 1,1	30,6 ± 1,9*	3,9 ± 0,7*	4,3 ± 0,5*
Патологические роды, n = 72	91,5 ± 7,0	219,1 ± 43,2	15,9 ± 1,5	93,5 ± 4,2	15,4 ± 0,8	32,4 ± 2,1*	3,4 ± 0,6*	3,9 ± 0,7
СЗРП, n = 11	80,6 ± 3,1*	184,3 ± 19,2*	15,9 ± 1,4	94,3 ± 3,7	15,1 ± 0,7*	30,5 ± 2,3*	4,3 ± 0,6*	4,5 ± 0,9*
Нарушения МППК, n = 12	84,4 ± 6,6*	202,4 ± 32,7*	15,4 ± 0,9	95,4 ± 3,7	15 ± 0,7*	31,3 ± 2,4*	4,0 ± 0,6*	4,2 ± 0,6*
Угроза аборта в I триместре, n = 65	89,1 ± 6,5*	210,9 ± 48,7*	15,8 ± 1,6	93,0 ± 4,4	15,4 ± 0,9	32,9 ± 2,5	3,5 ± 0,5*	4,0 ± 0,8*
Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	90,7 ± 6,0*	211,7 ± 45,9*	15,6 ± 1,3	92,7 ± 4,1	15,5 ± 0,8	33,0 ± 2,5	3,5 ± 0,6*	3,9 ± 0,7
Угроза ПР в III триместре, n = 27	90,9 ± 8,0	202,4 ± 51,4*	15,8 ± 1,6	93,2 ± 3,9	15,7 ± 1,0	31,8 ± 2,1*	3,5 ± 0,5	4,2 ± 0,8*
ПН во II триместре, n = 35	88,2 ± 7,5*	198,1 ± 46,9*	15,4 ± 1,3*	93,4 ± 4,2	15,3 ± 0,8	30,7 ± 2,1*	3,8 ± 0,6*	4,3 ± 0,8*
ПН в III триместре, n = 35	89,3 ± 6,5*	209,8 ± 28,8*	15,4 ± 1,4*	94,7 ± 3,5*	15,2 ± 0,8*	32,3 ± 2,0	3,4 ± 0,5	4,1 ± 0,8*
Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения (p < 0,01, U-критерий Манна-Уитни).								

Таблица 5.8 – Показатели системы гемостаза в III триместре беременности у пациенток, с оперированными в анамнезе яичниками, в зависимости от наличия акушерских осложнений (M±m)

Акушерские осложнения	АТ III, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	ПВ, с	ПИ, %	ТВ, с	АЧТВ, с	Фибриноген, г/л	РФМК, мг%
ПЭ, n = 23	84,4 ± 6,8*	185,1 ± 16,8*	16,2 ± 1,9	90,2 ± 5,7	15,2 ± 0,9	31,3 ± 2,6*	4,2 ± 0,5*	4,8 ± 0,8*
ПР, n = 13	86,0 ± 7,7*	179,4 ± 16,3*	15,7 ± 2,4	89,0 ± 7,3	14,5 ± 0,7*	30,5 ± 2,2*	4,3 ± 0,3*	4,8 ± 0,4*
Патологические роды, n = 72	89,5 ± 6,8	211,9 ± 33,5	15,9 ± 1,8	91,9 ± 5,9	15,3 ± 1,1	32,9 ± 2,4	3,8 ± 0,7	4,4 ± 0,9*
СЗРП, n = 11	78,7 ± 3,8*	186,3 ± 15,0*	16,4 ± 2,7	89,9 ± 7,5	14,6 ± 1,1*	29,5 ± 1,5*	4,5 ± 0,4*	4,7 ± 0,9*
Нарушения МППК, n = 12	83,7 ± 6,9*	190 ± 27,7*	16,4 ± 2,9	90,8 ± 8,1	14,7 ± 0,9*	30,4 ± 2,1*	4,3 ± 0,6*	4,7 ± 0,8*
Угроза аборта в I триместре, n = 48	87,4 ± 6,6*	205,5 ± 34,1	16,1 ± 1,9	91,2 ± 5,9	15,4 ± 1,1	32,9 ± 2,7	4,0 ± 0,6*	4,6 ± 0,9*
Угроза аборта / ПР во II триместре, n = 43	89,4 ± 6,2	209,6 ± 36,5	16,0 ± 1,9	91,9 ± 6,1	15,3 ± 1,1	33,4 ± 2,7	3,8 ± 0,6	4,4 ± 0,9
Угроза ПР в III триместре, n = 27	89,9 ± 8,2	209,7 ± 34,2	16,8 ± 2,4	91,0 ± 7,5	15,4 ± 1,2	32,0 ± 2,5*	3,8 ± 0,8	4,6 ± 1,1
ПН во II триместре, n = 35	89,4 ± 6,2	208,7 ± 40,9	16,0 ± 1,8	90,2 ± 6,9	15,0 ± 1,0*	31,4 ± 3,1*	4,0 ± 0,8*	4,5 ± 0,7*
ПН в III триместре, n = 35	87,8 ± 5,7*	204,8 ± 33,2	15,8 ± 1,6	92,1 ± 5,5	15,3 ± 0,9	32,3 ± 2,8	3,9 ± 0,8*	4,4 ± 0,8
Примечание. * – значимое отличие от выборки без данного осложнения (p < 0,01, U-критерий Манна-Уитни).								

При нарушениях в системе МППК также сохранялся дефицит тромбоцитов и АТ III при высоких показателях фибриногена и РФМК ($p < 0,01$) и укорочении ТВ и АЧТВ ($p < 0,01$).

Аналогичные тенденции были характерны и для пациенток с угрозой прерывания беременности ($p < 0,01$), а также – с плацентарной недостаточностью во II триместре ($p < 0,01$), тогда как для пациенток с плацентарными нарушениями в III триместре в показателях системы гемостаза значимые отличия выявлены только в уровне фибриногена и АТ III ($p < 0,01$).

Таким образом, подводя итог вышеизложенному анализу, у беременных с оперированными яичниками в анамнезе для рассмотренных видов акушерских осложнений можно выделить следующие факторы риска их развития.

Преэклампсия: клинико-anamнестические данные, наличие полиморфизма генов фолатного цикла, изменение гормонального фона, повышение уровня ГЦ, нарушение гемостазиологических показателей.

Репродуктивные потери: курение; заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и нервной системы; кольпит; резекция яичников; медицинский аборт; мутация генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C и MTRR A2756G; снижение уровня прогестерона, ХГЧ и эстрадиола; снижение тромбоцитов и активности АТ III; дискоагуляционные нарушения.

Преждевременные роды: курение; нарушение питания; заболевания сердечно-сосудистой системы; сальпингэктомия; медицинский аборт; наличие полиморфизма генов фолатного цикла; повышение уровня ГЦ в крови; снижение прогестерона, ХГЧ, эстрадиола в I триместре; гемостазиологические нарушения в сторону гиперкоагуляции.

Патологические роды: заболевания дыхательной и нервной системы; кольпит; патологические роды в анамнезе; полиморфизм генов фолатного цикла; гемостазиологические нарушения.

СЗРП: курение; нарушения питания; злоупотребление кофе; наличие заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной и нервной системы, гинекологические заболевания – аднексит, кольпит, бесплодие; наличие

односторонней резекции яичников и самопроизвольного аборта; полиморфизм генов фолатного цикла; повышенный уровень ГЦ и гемостазиологические нарушения.

Нарушения в системе МППК: курение; нарушение диеты; злоупотребление кофе; заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной и нервной системы; гинекологические заболевания – аднексит, кольпит, бесплодие; оперативные вмешательства в объеме резекции яичников; полиморфизм генов фолатного цикла; повышенный уровень ГЦ; гемостазиологические и гормональные нарушения.

Угроза аборта в I триместре: малоподвижный образ жизни; злоупотребление кофе; наличие в анамнезе аднексэктомии, цистэктомии; полиморфизм генов фолатного цикла; повышенный уровень ГЦ; гормональные и гемостазиологические нарушения.

Угроза аборта/преждевременных родов во II триместре: курение; резекция яичников; мутация генов фолатного цикла; повышенный уровень ГЦ; гемостазиологические и гормональные нарушения.

Угроза преждевременных родов в III триместре: НМЦ; кольпит; резекция и сальпингэктомия в анамнезе; наличие ранее патологических родов; мутации генов фолатного цикла, гемостазиологические и гормональные нарушения.

Плацентарная недостаточность во II триместре гестации: курение и злоупотребление кофе; заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы; эндометриоз; мутации генов фолатного цикла; высокий уровень ГЦ; гемостазиологические и гормональные нарушения.

Плацентарная недостаточность в III триместре гестации: эндометриоз; мутация генов фолатного цикла; повышенный уровень ГЦ; гемостазиологические и гормональные нарушения.

Таким образом, вышперечисленные факторы (анамнестические и лабораторные), возможно, рассматривать как предикторы развития акушерских осложнений у пациенток с оперированными в анамнезе яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ.

5.2. Гомоцистеин как фактор риска развития акушерских осложнений

Гомоцистеин является токсической аминокислотой, повреждающей эндотелий сосудов, вызывающей микротромбообразование с нарушением микроциркуляции. Поэтому, с точки зрения влияния ГЦ на течение гестационного периода, наиболее уязвимым является период I триместра беременности как важного этапа процессов имплантации, инвазии трофобласта и формирования плацентации.

Среди причин развития гипергомоцистеинемии различают как врожденные, так и приобретенные факторы.

Немаловажное значение в повышенной концентрации ГЦ в крови играет наследственные причины – мутации генов фолатного цикла, которые составили 69 % случаев среди беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

На диаграмме представлен средний уровень ГЦ в зависимости от количества выявленных генных полиморфизмов ферментов фолатного обмена (Рисунок 5.1).

В I триместре беременности у 50 пациенток, у которых не было выявлено мутаций генов фолатного цикла, средний уровень ГЦ составил $5,1 \pm 1,9$ мкмоль/л, при наличии одной мутации у 40 пациенток уровень ГЦ повышался до $6,6 \pm 1,9$ мкмоль/л, тогда как при двух (выявленных у 51 пациентки) и трех (у 16 пациенток) мутациях концентрация ГЦ достигала отметок $8,2 \pm 2,3$ и $9,7 \pm 2,2$ мкмоль/л. У 4 пациенток были выявлены четыре мутации генов фолатного цикла, при этом средний показатель ГЦ составил $12,9 \pm 2,6$ мкмоль/л.

Отмечено, что с увеличением количества мутантных генов фолатного цикла значительно повышается концентрация ГЦ в крови у беременных женщин, что подтверждает генетическую составляющую в развитии гипергомоцистеинемии как фактора, влияющего на развитие патологических состояний во время беременности.

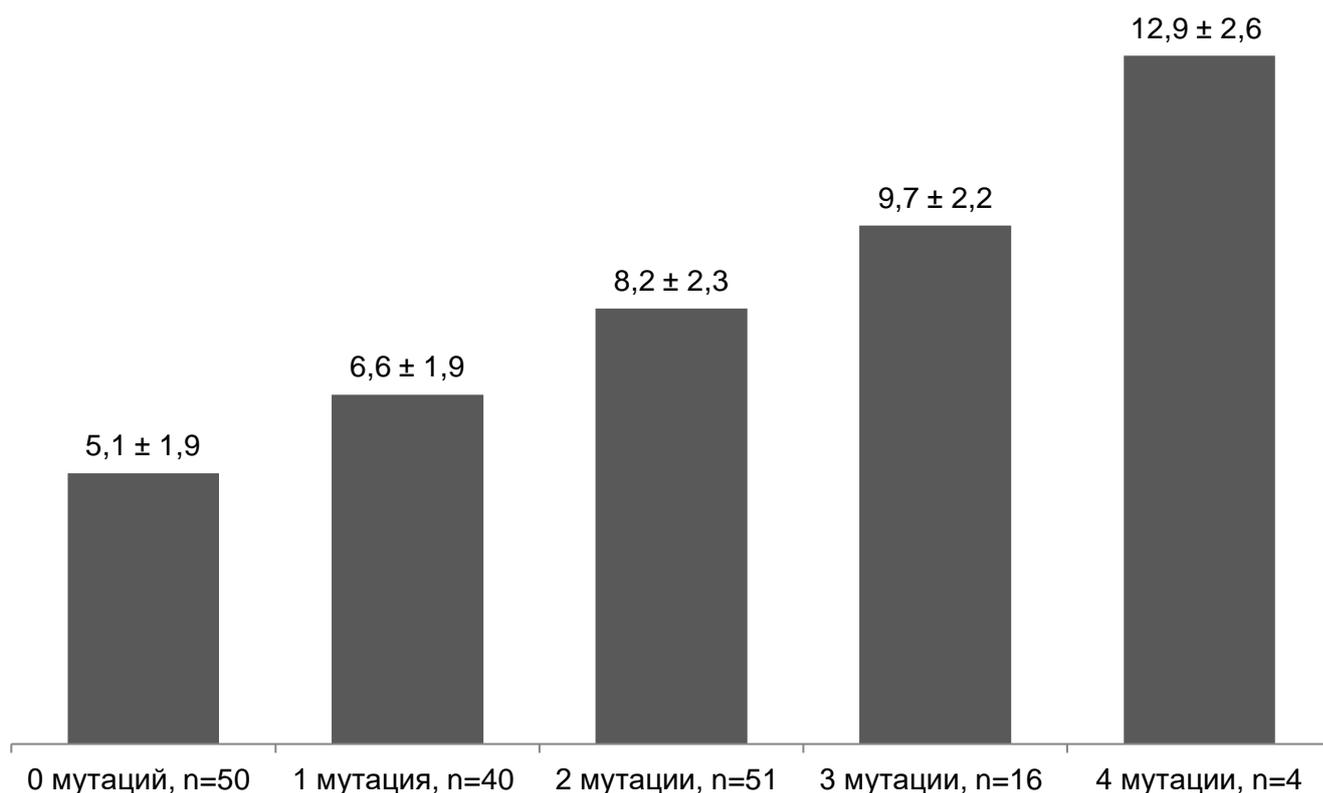


Рисунок 5.1 – Средний уровень ГЦ в I триместре при полиморфизме генов фолатного цикла (мкмоль/л, n=161)

Если рассматривать показатель ГЦ в контексте акушерских осложнений и исходов беременности, то наиболее высокие его значения характерны для пациенток с преждевременными родами, СЗРП, нарушениями в системе МППК, плацентарной недостаточностью во II триместре, преэклампсией и угрозой аборта в I триместре (Таблица 5.9).

Анализ показателя ГЦ в зависимости от репродуктивных потерь также свидетельствует о его достоверно значимой роли в их возникновении. Так, у пациенток при раннем самопроизвольном аборте значение ГЦ в 1,6 раза превосходило аналогичный показатели у пациенток, у которых не было данного осложнения ($p < 0,01$). При замершей беременности аналогичное соотношение составляло 1,3 ($p < 0,01$), минимальное значение 1,2 ($p < 0,01$) соответствовало случившемуся (и отсутствию такового) позднему самопроизвольному аборту (Таблица 5.10).

Таблица 5.9 – Среднее значение ГЦ в зависимости от акушерского осложнения

Акушерское осложнение и исходы беременности	ГЦ в I триместре, мкмоль/л
Нарушение в системе МППК	8,9 ± 2,7 ***
Преэклампсия	8,3 ± 2,4 ***
СЗРП	9,2 ± 2,4***
Угроза аборта в I триместре	8,3 ± 2,5***
Угроза аборта/ПР во II триместре	7,3 ± 2,5***
Угроза ПР в III триместре	6,9 ± 2,6
ПН – II триместр	8,5 ± 2,7***
ПН – III триместр	7,1 ± 0,8***
Роды преждевременные	9,4 ± 3,1***
Роды патологические	6,6 ± 2,5
Примечание. *** – значимые отличия от группы без акушерских осложнений для $p < 0,001$	

Таблица 5.10 – Среднее значение уровня ГЦ в зависимости от репродуктивных потерь ($M \pm m$, мкмоль/л)

Показатель	ГЦ в I триместре	
	Есть осложнения	Нет осложнений
Репродуктивные потери	9,3 ± 2,0***	6,3 ± 2,2
Ранний самопроизвольный аборт	10,2 ± 2,0***	6,5 ± 2,3
Поздний самопроизвольный аборт	7,8 ± 1,2	6,7 ± 2,6
Замершая беременность	8,9 ± 1,7**	6,8 ± 2,5
Примечание. **,*** – значимые отличия от группы без акушерских осложнений соответственно для $p < 0,01$ и $p < 0,001$		

В результате статистической обработки данных для определения порогового значения уровня ГЦ в I триместре получено значение 7,8 мкмоль/л.

У беременных с ГЦ выше 7,8 мкмоль/л, в отличие от пациенток с уровнем ГЦ ниже заданного значения, в 3 раза чаще выявляются вредные привычки: в 5 раз чаще женщины курят, в 3 раза – нарушают диету и в 4 раза – злоупотребляют

кофе (Таблица 5.11). Также у данной категории пациенток соматический анамнез отягощен заболеваниями сердечно-сосудистой (в 5 раз), мочевыделительной (в 3 раза), эндокринной (в 1,7 раза) и нервной системы (в 2 раза).

Таблица 5.11 – Особенности анамнеза беременных с оперированными яичниками в анамнезе в зависимости от уровня ГЦ

Показатель	ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, n = 112	ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, n = 49
Вредные привычки	20 (17,9%)	30 (61,2%)***
– курение	8 (7,1%)	17 (34,7%)***
– нарушение диеты	6 (5,4%)	9 (18,4%)*
– малоподвижный образ жизни	10 (8,9%)	4 (8,2%)
– злоупотребление кофе	8 (7,1%)	13 (26,5%)**
Сердечно-сосудистые заболевания	5 (4,5%)	12 (24,5%)***
Заболевания желудочно-кишечного тракта	40 (35,7%)	23 (46,9%)
Заболевания мочевыделительной системы	17 (15,2%)	22 (44,9%)***
Заболевания дыхательной системы	13 (11,6%)	3 (6,1%)
Заболевания эндокринной системы	22 (19,6%)	17 (34,7%)*
Заболевания нервной системы	25 (22,3%)	24 (49,0%)***
Заболевания опорно-двигательной системы	5 (4,5%)	1 (2,0%)
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от выборки с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$		

В гинекологическом статусе между группами получены значимые отличия (Рисунок 5.2). Отмечено, что беременные с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л в 2 раза чаще имеют в анамнезе кольпит и аднексит: 15 (30,6%) против 15 (13,4%), $p < 0,05$ и 16 (32,7%) против 19 (17,0%), $p < 0,05$.

Касательно выполненного объема хирургического лечения на придатках матки в группах получены следующие значения (Рисунок 5.2). В 1,8 раз чаще у беременных с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л определяется в анамнезе резекция яичников (24 (49,0%) против 31 (27,7%), $p < 0,01$), в то время как у женщин с ГЦ

$\leq 7,8$ мкмоль/л в 1,4 раза чаще – цистэктомия (72 (64,3 %) против 22 (44,9 %), $p < 0,05$).

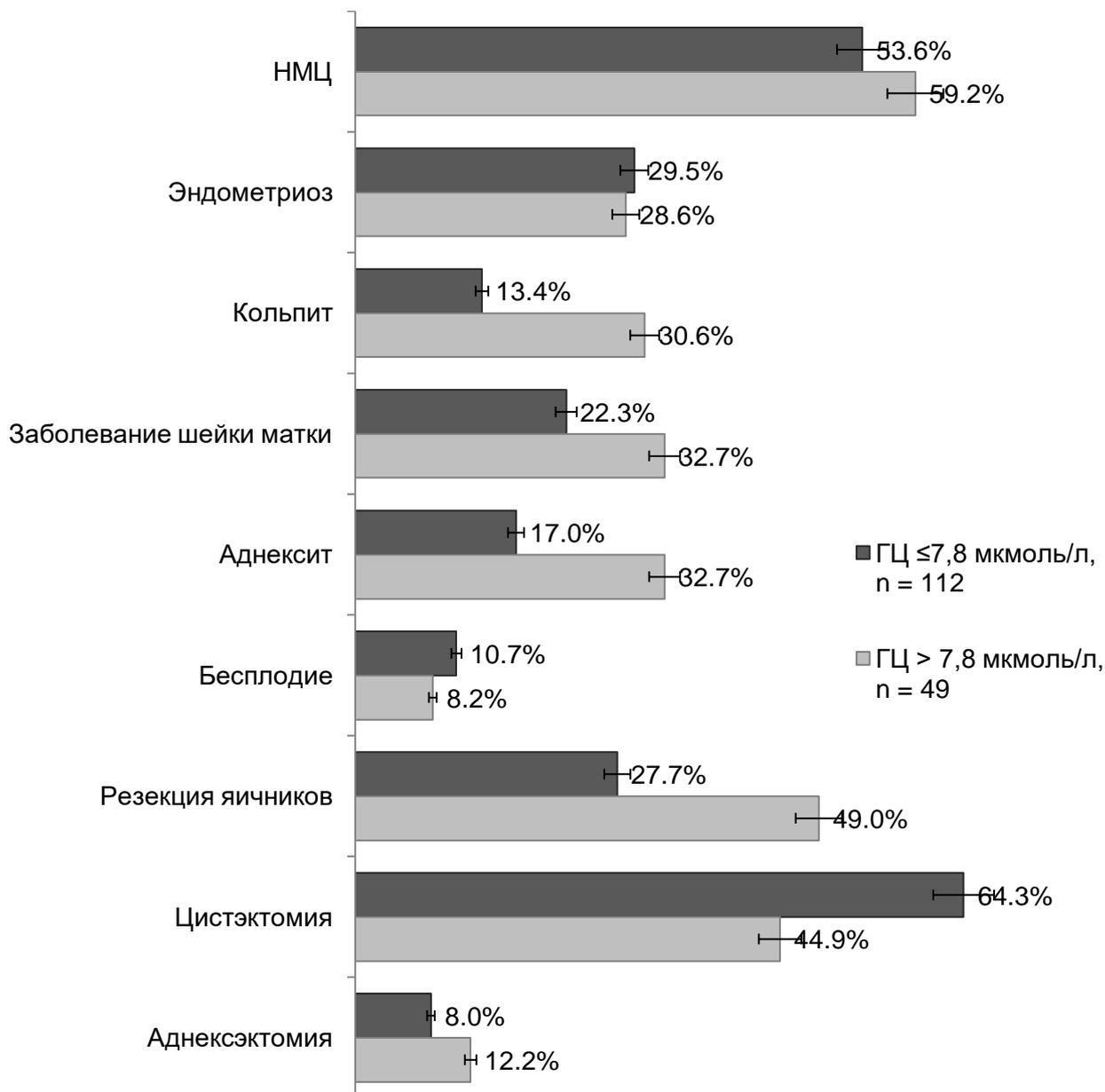


Рисунок 5.2 – Особенности гинекологического статуса и объем выполненного оперативного вмешательства на придатках матки у беременных, с оперированными в анамнезе яичниками в зависимости от уровня ГЦ

Заместительную гормональную терапию получали 43 (38,4 %) беременных с уровнем ГЦ ниже и 6 (12,2 %) – пациенток с уровнем ГЦ выше 7,8 мкмоль/л, $p < 0,001$.

В акушерском анамнезе значимых отличий между группами не найдено. Так, из 112 беременных с уровнем ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л каждая пятая отмечала медицинский аборт (23 (20,5 %) против показателя (22 (44,9 %) среди женщин с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Частота самопроизвольного аборта и патологических родов у женщин с пороговым значением ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л не отличалась от аналогичного показателя при ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л (соответственно 19 (17,0 %) против 6 (12,2 %) и 15 (13,4 %) против 5 (10,2 %), $p > 0,05$).

Данные гормонального статуса в группах представлены в Таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Гормональный статус беременных с оперированными яичниками в зависимости от уровня ГЦ

Показатель	ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, n = 112	ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, n = 49
I триместр		
– Прогестерон, нг/мл	29,3 \pm 4,7	23,1 \pm 5,5 ***
– ДГЭа-с, мкг/мл	0,7 \pm 0,2	0,7 \pm 0,3
– ХГЧ, МЕд/л	114961,4 \pm 51792,4	54244,6 \pm 36727,7 ***
– Эстрадиол, пг/мл	1334,7 \pm 479,7	791,5 \pm 322,4 ***
II триместр		
– Прогестерон, нг/мл	49,2 \pm 2,9	45,7 \pm 4,9 ***
III триместр		
– Прогестерон, нг/мл	130,8 \pm 12,3	117,9 \pm 16,9 ***
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от выборки ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$		

Отмечено, что у беременных с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л значимо ниже уровень прогестерона, ХГЧ и эстрадиола, в отличие от пациенток с уровнем ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л. Показатель прогестерона 23,1 \pm 5,5 против 29,3 \pm 4,7 нг/мл ($p < 0,001$); ХГЧ – 54244,6 \pm 36727,7 против 114961,4 \pm 51792,4 МЕд/л ($p < 0,001$); эстрадиола – 791,5 \pm 322,4 против 1334,7 \pm 479,7 пг/мл ($p < 0,001$). В последующих триместрах тенденция в гормональном дисбалансе прогестерона

не изменилась: $45,7 \pm 4,9$ против $49,2 \pm 2,9$ нг/мл ($p < 0,001$) и $117,9 \pm 16,9$ нг/мл ($p < 0,001$).

Изучение показателей полиморфизма генов фолатного цикла показало следующее: мутаций не было выявлено у 47 (42,0 %) женщин с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л и у 3 (6,1 %) пациенток с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Показатели полиморфизма генов фолатного цикла

у беременных с оперированными яичниками в зависимости от уровня ГЦ, n (P)

Показатель	ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, n = 112	ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, n = 49
Мутация MTHFR C677T		
– отсутствует	19 (17,0%)	31 (63,3%)*
– гомозиготная мутация	7 (6,3%)	20 (40,8%)*
– гетерозиготная мутация	12 (10,7%)	11 (22,4%)*
Мутация MTHFR A1298C		
– отсутствует	21 (18,8%)	30 (61,2%)*
– гомозиготная мутация	5 (4,5%)	12 (24,5%)*
– гетерозиготная мутация	16 (14,3%)	18 (36,7%)*
Мутация MTR A66G		
– отсутствует	27 (24,1%)	18 (36,7%)
– гомозиготная мутация	6 (5,4%)	7 (14,3%)
– гетерозиготная мутация	21 (18,8%)	11 (22,4%)
Мутация MTRR A2756G		
– отсутствует	29 (25,9%)	19 (38,8%)
– гомозиготная мутация	5 (4,5%)	11 (22,4%)*
– гетерозиготная мутация	24 (21,4%)	8 (16,3%)
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от выборки с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$		

Уровень ГЦ во II и III триместрах беременности в зависимости от его показателя в I триместре свидетельствовал о прогностическом значении порогового показателя ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л. Так во II триместре беременности

уровень ГЦ у женщин с $\text{ГЦ} \leq 7,8$ мкмоль/л $-5,1 \pm 1,7$ (4,9; 3,9–5,9) мкмоль/л, а у пациенток с $\text{ГЦ} > 7,8$ мкмоль/л $-8,7 \pm 1,7$ (8,9; 7,2–10,1) мкмоль/л, $p < 0,001$. В III триместре: у женщин с $\text{ГЦ} \leq 7,8$ мкмоль/л $-4,3 \pm 1,7$ (3,9; 2,7–5,5) мкмоль/л, а у пациенток с $\text{ГЦ} > 7,8$ мкмоль/л $-7,3 \pm 1,7$ (7; 6,5–8,6) мкмоль/л, $p < 0,001$.

Анализируя лабораторные показатели системы гемостаза в I триместре определено, что у беременных с повышенным уровнем ГЦ ниже уровень тромбоцитов $-205,5 \pm 27,6 \times 10^9$ /л против $227,3 \pm 33,1 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$ и активность АТ III $-90,7 \pm 8,5$ % против $95,1 \pm 6,9$ %, $p < 0,001$; выше уровень фибриногена $-3,5 \pm 0,4$ г/л против $3,1 \pm 0,5$ г/л, $p < 0,001$ и РФМК $-4,1 \pm 0,5$ мг% против $3,6 \pm 0,6$ мг%, $p < 0,001$; укорочено АЧТВ $-31,1 \pm 2,4$ сек. против $33,5 \pm 3,4$ сек., $p < 0,001$ (Таблица 5.14).

При изучении гемостазиологических показателей во II триместре, следует отметить, что у беременных с $\text{ГЦ} > 7,8$ мкмоль/л также как и в I триместре определялись значимые отличия в уровне тромбоцитов, активности АТ III, концентрации фибриногена и РФМК, а также длительности АЧТВ. Кроме этого, в данном триместре, у пациенток с повышенным уровнем ГЦ значимо отличались показатели длительности ПВ и ТВ. Похожая тенденция отмечалась в показателях системы гемостаза и в III триместре. Сохранялись значимо низкие уровни тромбоцитов и активности АТ III ($p < 0,001$); высокие уровни фибриногена и РФМК ($p < 0,001$); укорочено ТВ ($p < 0,01$).

Изучая течение I триместра беременности в группах выявлено, что у пациенток с повышенным, в отличие от порогового уровня ГЦ, в 2 раза чаще гестация осложняется угрозой аборта -31 (63,3 %) против 34 (30,4 %), $p < 0,001$, в том числе и за счет УЗИ-признаков отслойки хориона -17 (34,7 %) против 13 (11,6 %) (Рисунок 5.3).

Кроме этого, рвота отмечалась у 6 (12,2 %) беременных с повышенным уровнем и у 9 (8,0 %) – с пороговым значением ГЦ, $p > 0,05$. В 2 раза чаще выявлялся кольпит в I триместре у пациенток с $\text{ГЦ} \leq 7,8$ мкмоль/л, чем у женщин с $\text{ГЦ} > 7,8$ мкмоль/л: 25 (22,3 %) и 5 (10,2 %), соответственно.

Таблица 5.14 – Показатели системы гемостаза в течение гестации у беременных с оперированными яичниками в зависимости от порогового уровня ГЦ

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр	
	ГЦ ≤7,8 мкмоль/л, n = 112	ГЦ > 7,8 мкмоль/л, n = 49	ГЦ ≤7,8 мкмоль/л, n = 106	ГЦ > 7,8 мкмоль/л, n = 30	ГЦ ≤7,8 мкмоль/л, n = 103	ГЦ > 7,8 мкмоль/л, n = 24
АТ III,%	95,1 ± 6,9	90,7 ± 8,5 ***	93,6 ± 5,7	85,8 ± 6,2 ***	92,4 ± 4,8	82,6 ± 5,7
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	227,3 ± 33,1	205,5 ± 27,6 ***	226,6 ± 34,9	196,3 ± 51,7 ***	218,5 ± 40,2	191,7 ± 30,3
ПВ, с	15,9 ± 1,5	16,4 ± 1,6	15,9 ± 1,3	15,5 ± 1,6 *	-	-
ПИ,%	92,5 ± 5,8	92,8 ± 5,2	93,0 ± 4,0	92,8 ± 4,8	-	-
ТВ, с	15,5 ± 0,8	15,5 ± 0,7	15,6 ± 0,8	15,1 ± 0,8 ***	15,5 ± 0,9	14,9 ± 0,9
АЧТВ, с	33,5 ± 3,4	31,1 ± 2,4 ***	33,3 ± 2,3	31,3 ± 2,1 ***	-	-
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,5	3,5 ± 0,4 ***	3,2 ± 0,4	3,9 ± 0,6***	3,7 ± 0,7	4,2 ± 0,4
РФМК, мг%	3,6 ± 0,6	4,1 ± 0,5 ***	3,6 ± 0,5	4,4 ± 0,7 ***	4,2 ± 0,8	4,8 ± 0,7
Примечание. *, **, *** – значимое отличие от выборки с ГЦ ≤7,8 мкмоль/л, соответственно для p < 0,05, p < 0,01 и p < 0,001						

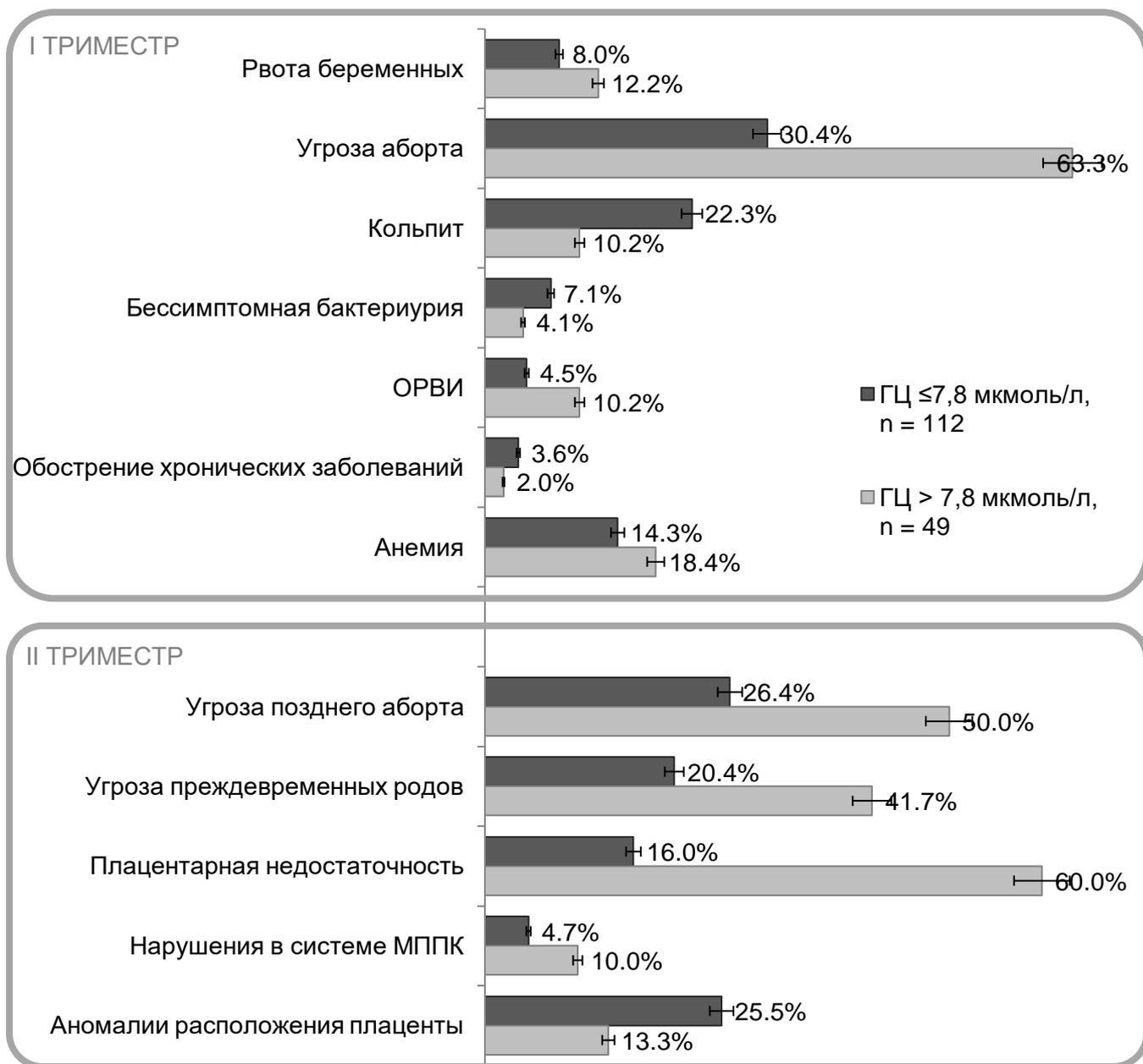


Рисунок 5.3 – Акушерские осложнения I и II триместра беременности у женщин с оперированными яичниками в зависимости от уровня ГЦ

Анемия определялась чаще у женщин с повышенным уровнем ГЦ, в отличие от беременных с пороговым значением ГЦ: 9 (18,4 %) и 16 (14,3 %) соответственно, $p > 0,05$. Во II триместре, между беременными с ГЦ ≤ 7,8 мкмоль/л и пациентками с ГЦ > 7,8 мкмоль/л, значимые отличия выявлены в следующих акушерских осложнениях: угроза позднего аборта – 28 (26,4 %) и 15 (50,0 %), $p < 0,05$ и угроза преждевременных родов – 21 (20,4 %) и 10 (41,7 %), $p < 0,05$, как за счет болевого синдрома 43 (40,6 %) и 22 (73,3 %),

$p < 0,01$ и кровянистых выделений из половых путей – 5 (4,7 %) и 8 (26,7 %), $p < 0,01$; плацентарная недостаточность – 17 (16,0 %) и 18 (60,0 %), $p < 0,001$; низкая плацентация – 24 (22,6 %) и 2 (6,7 %), $p < 0,05$.

При цервикометрии выявлено, что пациентки с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л имеют ниже показатель длины шейки матки, чем у беременных с пороговым значением ГЦ: $31,5 \pm 5,0$ мм против $34,8 \pm 3,8$ мм, $p < 0,001$.

В III триместре гестации значимо чаще у беременных с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, в отличие от женщин с пороговым значением ГЦ, выявлялись: кровянистые выделения из половых путей – 2 (8,3 %) против 0 (0,0 %), $p < 0,05$; отеки беременных – 23 (95,8 %) против 70 (68,0 %), $p < 0,01$; преэклампсия – 13 (54,2 %) против 10 (9,7 %), $p < 0,001$ (Таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Акушерские осложнения III триместра беременности и особенности их ультразвуковой картины у женщин с оперированными яичниками в зависимости от уровня ГЦ

Акушерское осложнение	ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, n = 103	ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, n = 24
Угроза преждевременных родов	19 (18,4%)	8 (33,3%)
Отеки беременных	70 (68,0%)	23 (95,8%)**
Преэклампсия	10 (9,7%)	13 (54,2%***)
– легкая	8 (7,8%)	7 (29,2%)**
– средняя	0 (0,0%)	5 (20,8%***)
– тяжелая	2 (1,9%)	1 (4,2%)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	7 (6,8%)	2 (8,3%)
УЗИ-признаки отслойки плаценты	0 (0,0%)	2 (8,3%)*
Плацентарная недостаточность	26 (25,2%)	9 (37,5%)
Гипоплазия плаценты	3 (2,9%)	0 (0,0%)
Преждевременное созревание плаценты	7 (6,8%)	7 (29,2%)*
Гиперплазия плаценты	15 (14,6%)	2 (8,3%)*

Продолжение Таблицы 5.15

Акушерское осложнение	ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, n = 103	ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, n = 24
СЗРП	3 (2,9%)	8 (33,3%)*
– 1 степень	1 (1,0%)	5 (20,8%)*
– 2 степень	2 (1,9%)	3 (12,5%)*
Нарушение в системе МППК	4 (3,9%)	8 (33,3%)*
– 1 А степень	2 (1,9%)	3 (12,5%)*
– 1 Б степень	1 (1,0%)	3 (12,5%)*
– 2 степень	1 (1,0%)	2 (8,3%)
Аномалии расположения плаценты	11 (10,7%)	1 (4,2%)
Низкая плацентация	6 (5,8%)	0 (0,0%)
Предлежание плаценты	4 (3,9%)	1 (4,2%)
Маловодие	13 (12,6%)	7 (29,2%)*
Многоводие	2 (1,9%)	0 (4,2%)
Примечания: *, **, *** – значимое отличие от выборки с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$		

Данные биофизического профиля плода в группах имели значимые отличия: $7,4 \pm 0,7$ балла – у женщин с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л и $6,4 \pm 1,1$ балла – у пациенток с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л, $p < 0,001$.

Для ультразвуковой картины акушерских осложнений в зависимости от порогового уровня ГЦ были характерны следующие особенности. У беременных с повышенным уровнем ГЦ значимо выше УЗИ-показатели акушерских осложнений: преждевременное созревание плаценты – 7 (29,2 %) против 7 (6,8 %); нарушение в системе МППК – 8 (33,3 %) против 4 (3,9 %), $p < 0,001$; СЗРП – 8 (33,3 %) против 3 (2,9 %), $p < 0,001$.

Что касается исхода беременности в зависимости от порогового значения ГЦ, то отмечено, что у пациенток с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л в 7 раз чаще, чем у женщин с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л, гестация заканчивается ранним самопроизвольным абортom (13 (26,5 %) против 4 (3,6 %), $p < 0,001$) и в 8 раз – замершей беременностью (7 (14,3 %) против 2 (1,8 %), $p < 0,01$) (Рисунок 5.4).

У 103 (92,0 %) пациенток с ГЦ не превышающем пороговое значение, беременность завершилась родами и только у 24 (49,0 %) женщин с ГЦ выше 7,8 мкмоль/л, $p < 0,001$.

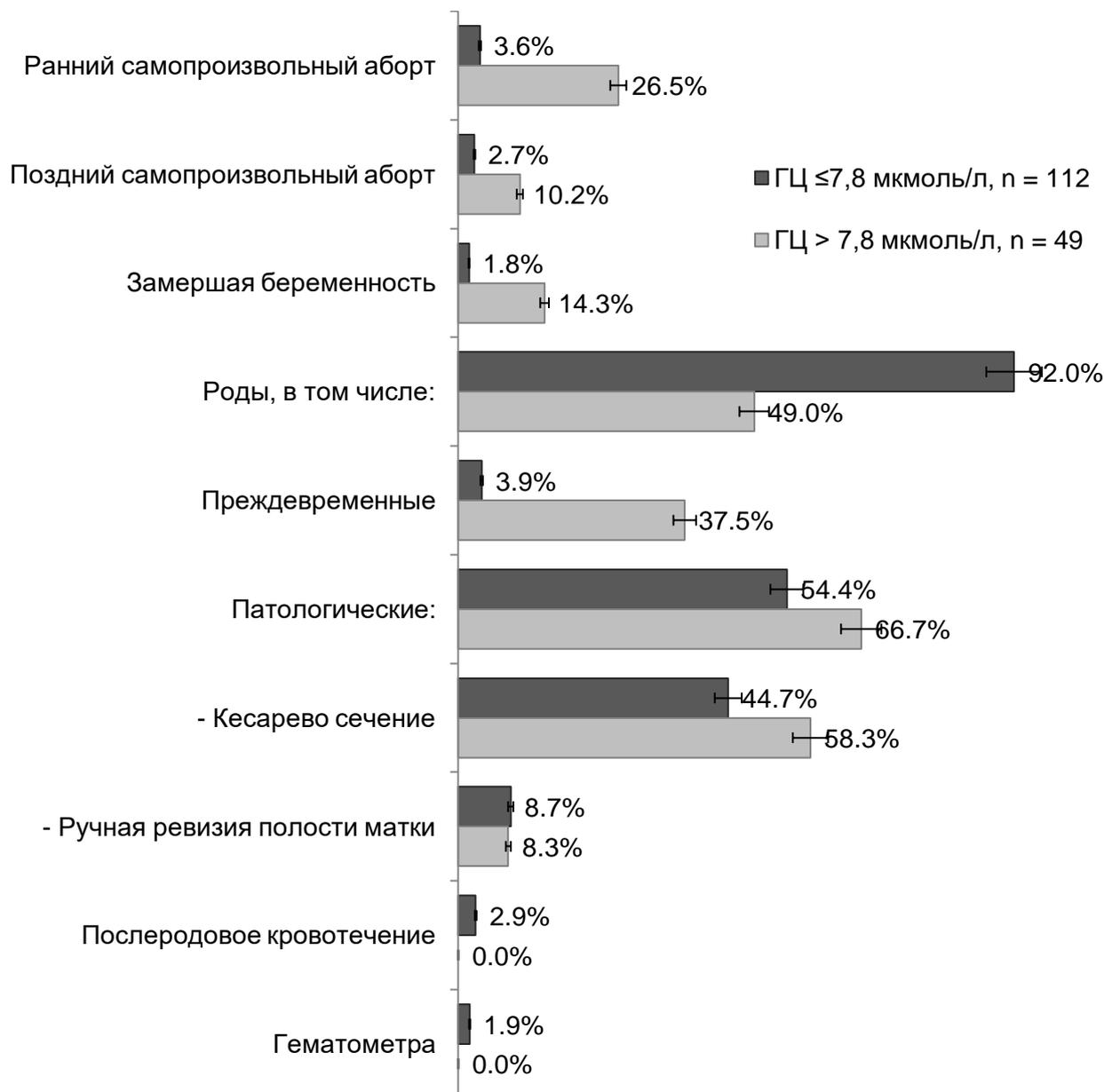


Рисунок 5.4 – Исход беременности и характеристика родов у женщин с оперированными яичниками в зависимости от уровня ГЦ

Течение родового и послеродового периода в зависимости от порогового значения ГЦ имело следующие особенности. В 10 раз чаще, у женщин с ГЦ > 7,8 мкмоль/л роды осложняются слабостью родовой деятельности и в 10 раз чаще роды были преждевременными, в отличие от пациенток с

ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л: 11 (45,8 %) против 12 (11,7 %), $p < 0,001$ и 9 (37,5 %) против 4 (3,9 %), $p < 0,001$.

Дети от матерей с ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л имеют более низкую массу тела и рост при рождении, чем от пациенток с ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л: $2700 \pm 697,9$ г против $3241,8 \pm 520,8$ г, $p < 0,001$ и $48,9 \pm 4,2$ см против $52,0 \pm 3,0$ см, $p < 0,001$.

Также, дети у матерей с повышенным уровнем ГЦ имеют более низкую оценку по шкале Апгар при рождении: $6,9 \pm 0,7$ балла против $7,4 \pm 0,7$ балла.

Таким образом, доказана важность определения уровня ГЦ с целью предупреждения развития гестационных осложнений. Путем корреляционного анализа получено пороговое значение уровня ГЦ $\leq 7,8$ мкмоль/л в I триместре беременности. Отмечена роль генетических полиморфизмов генов фолатного цикла, наличия вредных привычек, выполненной в анамнезе операции на яичниках в реализации гипергомоцистеинемии.

5.3. Основные факторы риска и патогенез развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе

В результате корреляционного анализа взаимосвязи повышенного порогового уровня ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л с развитием акушерских осложнений получены следующие данные. Выявлена высокая положительная связь данного показателя с угрозой аборта в I триместре ($\rho = 0,8$, $p < 0,001$), а с угрозой аборта во II триместре – средняя ($\rho = 0,6$, $p < 0,01$). Иная тенденция характерна для связи повышенного уровня ГЦ с угрозой преждевременных родов (соответственно, $\rho = 0,3$ и $\rho = 0,1$, $p < 0,05$). Была выявлена высокая корреляционная связь порогового уровня ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л с плацентарной недостаточностью во II триместре ($\rho = 0,7$), СЗРП ($\rho = 0,7$), преэклампсией ($\rho = 0,8$), репродуктивными потерями ($\rho = 0,7$) и ранним самопроизвольным абортом ($\rho = 0,7$) ($p < 0,001$), средняя – с замершей беременностью ($\rho = 0,6$, $p < 0,01$).

Таким образом, беременные с уровнем ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л в I триместре гестации значимо чаще имеют отягощенный соматический (заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, нервной системы) и гинекологический анамнез (аднексит, кольпит, наличие в анамнезе резекции яичников и цистэктомии), а также осложненное течение гестационного периода (в I триместре – угроза аборта).

Во II триместре беременности ведущими осложнениями являются угроза аборта и преждевременных родов, плацентарная недостаточность, низкая плацентация.

В III триместре гестационного периода – это преэклампсия, нарушение кровотока в системе МППК, СЗРП и неблагоприятные исходы беременности (преждевременные роды, ранний самопроизвольный аборт и замершая беременность).

В результате проведенной статистической обработки данных в каждой конкретной паре групп с наличием и отсутствием определенного акушерского осложнения, с наличием выявленных факторов риска были сформированы перекрестные таблицы взаимосвязи реализации патологических процессов в течение гестационного периода с анамнестическими и лабораторными характеристиками и представлена патогенетическая схема развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе (Рисунок 5.5).

Индивидуальный риск развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе определялся показателем отношения шансов (представлен в виде отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (ДИ)) (Таблица 5.16–5.18).

Факторами риска репродуктивных потерь выявлены: курение ($p < 0,05$), заболевания мочевыделительной ($p < 0,01$) и нервной ($p < 0,05\%$) системы, НМЦ ($p < 0,01$), кольпит ($p < 0,01$), резекция яичников ($p < 0,001$), цистэктомия ($p < 0,05$), медицинский аборт в анамнезе ($p < 0,001$), ГЦ более $7,8$ мкмоль/л

($p < 0,001$), мутация генов фолатного цикла – MTHFR A1298C ($p < 0,01$) и MTRR A2756G ($p < 0,001$).

Факторами риска развития угрозы аборта в I триместре выявлены: малоподвижный образ жизни ($p < 0,01$), злоупотребление кофе ($p < 0,01$), цистэктомия ($p < 0,05$), аднексэктомия ($p < 0,01$), уровень ГЦ более 7,8 мкмоль/л ($p < 0,001$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,01$), MTHFR A1298C ($p < 0,001$) и MTRR A2756G ($p < 0,05$).

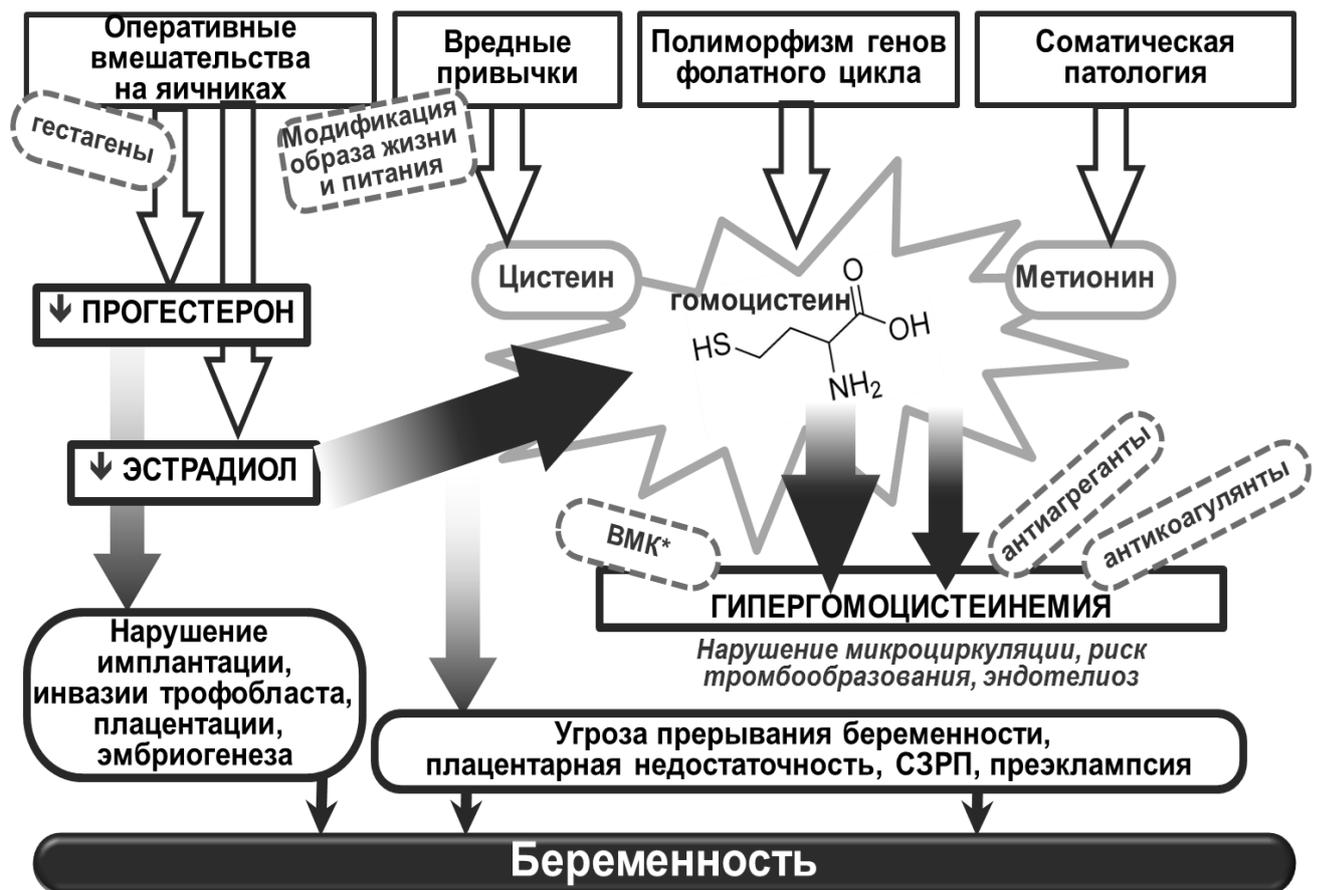


Рисунок 5.5 – Патогенез акушерских осложнений у беременных после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе

Факторами риска развития угрозы аборта / преждевременных родов во II триместре определены: курение ($p < 0,05$), резекция яичников ($p < 0,01$), ГЦ выше 7,8 мкмоль/л ($p < 0,05$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,05$), MTRR A2756G ($p < 0,001$).

Таблица 5.16 – Факторы риска возникновения репродуктивных потерь у пациенток после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе (OR (ДИ))

Фактор риска	Репродуктивные потери	Замершая беременность	Ранний самоаборт	Поздний самоаборт	Угроза аборта / преждевременных родов		
					I триместр	II триместр	III триместр
Образ жизни					4,2 (1,3–14,0)		
Злоупотребление кофе					2,8 (1,1–7,1)		
Курение			3,6 (1,2–10,9)				
Кольпит	3,3 (1,4–7,8)		3,7 (1,3–10,7)	8,5 (1,92–38,06)			3,8 (1,3–10,9)
Резекция яичников	4,4 (2,0–9,8)		4,8 (1,7–13,8)	17,4 (2,1–145,2)		3,1 (1,4–6,8)	12,4 (1,2–124,3)
Цистэктомия	2,4 (1,1–5,3)		2,9 (1,0–8,3)	10,9 (1,3–90,4)	2,1 (1,1–4,0)		
Аднексэктомия					7,0 (1,9–26,0)		
Медицинский аборт	4,9 (2,2–11,0)		3,4 (1,2–9,4)	4,7 (1,1–20,6)			
Самопроизвольный аборт		5,0 (1,3–20,1)					
Заболевание шейки матки				5,4 (1,2–23,8)			
ГЦ > 7,8 мкмоль/л	11,9 (4,9–28,8)	9,17 (1,8–45,9)	9,7 (2,9–31,8)		3,9 (2,0–8,0)	2,8 (1,2–6,4)	

Факторами риска плацентарной недостаточности во II триместре выявлены: курение ($p < 0,01$), злоупотребление кофе ($p < 0,05$), заболевания сердечно-сосудистой ($p < 0,01$) и нервной ($p < 0,01$) системы, ГЦ выше 7,8 мкмоль/л ($p < 0,001$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,001$), MTHFR A1298C ($p < 0,001$).

Факторами риска плацентарной недостаточности в III триместре были: мутации генов MTHFR A1298C ($p < 0,05$) и MTRR A2756G ($p < 0,05$).

Факторами риска угрозы преждевременных родов в III триместре выделены: кольпит ($p < 0,05$), резекция яичников ($p < 0,001$), патологические роды ($p < 0,05$), мутации генов MTHFR A1298C ($p < 0,05$).

Таблица 5.17 – Факторы риска осложнений гестации у пациенток после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе (OR (ДИ))

Фактор риска	ПН – II триместр	Преэклампсия	СЗРП	Нарушение МППК
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4,7 (1,5–14,7)	12,7 (3,7–43,5)	6,1 (1,5–24,3)	8,4 (2,2–31,9)
Заболевания нервной системы	2,6 (1,2–5,7)			
Заболевания мочевыделительной системы		8,4 (3,0–23,1)	4,3 (1,2–15,4)	3,6 (1,0–12,6)
Заболевания эндокринной системы		3,1 (1,2–7,9)	9,2 (2,3–37,4)	
Заболевания дыхательной системы				4,3 (1,1–16,4)
Резекция яичников				4,4 (1,3–14,8)
ГЦ > 7,8 мкмоль/л		4,9 (1,6–15,3)	26,85 (2,9–242,9)	12,4 (3,3–45,9)
Мутация MTHFR C677T	4,5 (2,0–10,2)	6,6 (2,5–17,5)	31,43 (3,9–256,5)	5,7 (1,6–20,2)
Мутация MTHFR A1298C	10,5 (4,3–25,6)	5,1 (2,0–13,3)	16,38 (3,3–80,7)	
Мутация MTR A66G		2,6 (1,0–6,6)	3,78 (1,1–13,3)	

Факторами риска преэклампсии являлись: курение ($p < 0,001$), нарушение диеты ($p < 0,001$), малоподвижный образ жизни ($p < 0,001$); заболевания сердечно-

сосудистой ($p < 0,001$), мочевыделительной ($p < 0,001$) и эндокринной ($p < 0,05$) системы; ГЦ выше 7,8 мкмоль/л ($p < 0,001$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,001$), MTHFR A1298C ($p < 0,001$), MTR A66G ($p < 0,05$).

Факторами риска СЗРП определены: курение ($p < 0,05$), нарушение диеты ($p < 0,001$), злоупотребление кофе ($p < 0,001$); заболевания сердечно-сосудистой ($p < 0,05$), мочевыделительной ($p < 0,05$) и нервной ($p < 0,01$) системы; кольпит ($p < 0,05$); самопроизвольный аборт в анамнезе ($p < 0,01$); ГЦ выше 7,8 мкмоль/л ($p < 0,001$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,001$), MTHFR A1298C ($p < 0,001$), MTR A66G ($p < 0,05$).

Таблица 5.18 – Факторы риска осложнений в родах у пациенток после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе (OR (ДИ))

Фактор риска	Преждевременные роды	Патологические роды
Курение	13,6 (3,8–49,3)	
Нарушение диеты	4,6 (1,2–17,8)	
Медицинский аборт	5,8 (1,8–19,3)	
Цистэктомия		2,1 (1,0–4,6)
ГЦ > 7,8 мкмоль/л	14,9 (4,1–54,3)	

Факторами риска нарушений в системе МППК были: курение ($p < 0,05$), нарушение диеты ($p < 0,05$), злоупотребление кофе ($p < 0,05$); заболевания сердечно-сосудистой ($p < 0,01$) и мочевыделительной ($p < 0,05$) системы; кольпит ($p < 0,05$); резекция яичников ($p < 0,05$), ГЦ выше 7,8 мкмоль/л ($p < 0,001$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,01$), MTHFR A1298C ($p < 0,01$).

Факторами риска патологических родов выявлены: заболевания эндокринной ($p < 0,05$) и нервной ($p < 0,001$) системы; кольпит ($p < 0,05$); цистэктомия ($p < 0,05$); патологические роды в анамнезе ($p < 0,001$); мутация гена MTHFR C677T ($p < 0,05$).

Факторами риска преждевременных родов определены: курение ($p < 0,001$), нарушение диеты ($p < 0,05$); заболевания сердечно-сосудистой ($p < 0,001$) и

мочевыделительной ($p < 0,05$) системы; медицинский аборт в анамнезе ($p < 0,01$); ГЦ выше 7,8 мкмоль/л ($p < 0,05$); мутация генов MTHFR C677T ($p < 0,05$), MTHFR A1298C ($p < 0,05$).

Кроме этого, изменения в гормональном статусе и гемостазиологические нарушения практически в каждом случае приводили к акушерским осложнениям.

Таким образом, полученные данные указывают на влияние оперативных вмешательств на яичниках в анамнезе на развитие акушерских осложнений вследствие нарушений гормональной функции яичников. При этом снижение уровня эстрадиола в крови ослабляет его влияние на метаболизм гомоцистеина, в частности перехода гомоцистеина в цистеин, что приводит к развитию гипергомоцистеинемии. Кроме этого, наличие вредных привычек (курения, злоупотребление кофе, нарушение диеты) у беременных также способствует повышению концентрации ГЦ в крови. Немаловажную роль в реализации гипергомоцистеинемии также играют мутации генов фолатного цикла, причем с увеличением количества генетических полиморфизмов значительно увеличивается уровень ГЦ. Склонность к гиперкоагуляции у беременных с повышенным уровнем ГЦ обусловлена его влиянием на сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитическое звенья гемостаза.

Следовательно, гормональная дисфункция яичников, гипергомоцистеинемия и гемостазиологические нарушения в I триместре гестации служат неблагоприятным фоном в реализации беременности у женщин, с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ.

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ

6.1. Общая характеристика клинических групп III этапа проспективного исследования

С целью разработки схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в исследование III этапа были включены 117 беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ и с уровнем ГЦ > 7,8 мкмоль/л, а также 30 пациенток без операций на яичниках (условно здоровые) и с уровнем ГЦ ниже порогового значения.

Сформированы три группы: E1 – 60 беременных женщин с оперированными яичниками, которые наблюдались и лечились в течение беременности согласно разработанной схеме, E2 – 57 беременных с оперированными яичниками, лечение и наблюдение которых в течение гестации проводилось согласно приказов МЗ Украины и МЗ Донецкой Народной Республики, группа К – 30 условно здоровых беременных без операций на яичниках, которые также наблюдались и лечились согласно приказов.

По средне-возрастному параметру сравниваемые группы не имели достоверно значимых различий: группа E1 – $30,7 \pm 5,2$ лет; группа E2 – $30,7 \pm 4,8$ и группа К – $30,4 \pm 5,0$ лет, $p > 0,05$. В росто-весовых параметрах значимых отличий между группами также не было выявлено (Таблица 6.1).

По семейному статусу не было достоверно значимых расхождений: в браке были зарегистрированы 19 (31,7 %) пациенток группы E1, 16 (28,1 %) – E2 и 7 (23,3 %) – группы К ($p > 0,05$). Анализ социального статуса также не выявил между группами значимых отличий: рабочие – 1 (1,7 %), 4 (7,0 %), 1 (3,3 %); служащие – 32 (53,3 %), 27 (47,4 %), 13 (43,3 %); домохозяйки – 26 (43,3 %), 25 (43,9 %), 16 (53,3 %); учащиеся – 1 (1,7 %), 1 (1,8 %), 0 (0,0 %) ($p > 0,05$).

Таблица 6.1 – Оценка индекса массы тела у беременных обследуемых групп (абс. (%))

ИМТ	Группа E1, n = 60	Группа E2, n = 57	Группа K, n = 30
Менее 18,5	3 (5,0%)	4 (7,0%)	2 (6,7%)
18,5–25	46 (76,7%)	42 (73,7%)	22 (73,3%)
25–30	8 (13,3%)	8 (14,0%)	6 (20,0%)
Более 30	3 (5,0%)	3 (5,3%)	0 (0,0%)

Анализ спектра вредных привычек у беременных сравниваемых групп показал, что значимо чаще в группах E1 и E2 пациентки курили ($p < 0,01$) и злоупотребляли кофе ($p < 0,05$) (Рисунок 6.1).

Что касается соматического статуса пациенток сравниваемых групп, то заболевания сердечно-сосудистой системы выявлялись в каждом пятом случае в группах E1 и E2 и отсутствовали в группе K ($p < 0,01$). Патология мочевыделительной системы в 2,5 раза чаще определялась у беременных групп E1 и E2, чем в группе K ($p < 0,05$). Также у беременных с оперированными яичниками была значимо выше частота заболеваний эндокринной и нервной системы ($p < 0,05$) (Рисунок 6.1).

Анализ менструальной функции показал, что средний возраст менархе у беременных с оперированными яичниками не отличался от такового в группе K и составил в группе E1 $13,3 \pm 1,1$ лет; в группе E2 $12,9 \pm 1,2$ и в группе K $13,4 \pm 1,0$ лет, $p > 0,05$. Длительность менструального цикла также не имела достоверно значимых расхождений (соответственно $28,1 \pm 1,5$; $28,0 \pm 2,2$ и $28,4 \pm 1,8$ дней, $p > 0,05$). То же касается и длительность менструации ($4,9 \pm 0,9$, $5,0 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 0,9$ дней, $p > 0,05$).

Анализ спектра гинекологических заболеваний в клинических группах, выявил значимые отличия в частоте НМЦ (у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе они наблюдались в 5 раз чаще, нежели у женщин контрольной группы, $p < 0,001$), эндометриоза (выявлялся у каждой третьей пациентки групп E1 и E2, $p < 0,001$) и бесплодия (имело место в анамнезе каждой

седьмой пациентки с оперированными яичниками в анамнезе, $p < 0,05$). Изучение акушерского анамнеза также выявило у пациенток с оперированными яичниками по сравнению с беременными группы К более высокие показатели частоты самопроизвольных аборт и преждевременных родов (Рисунок 6.2).

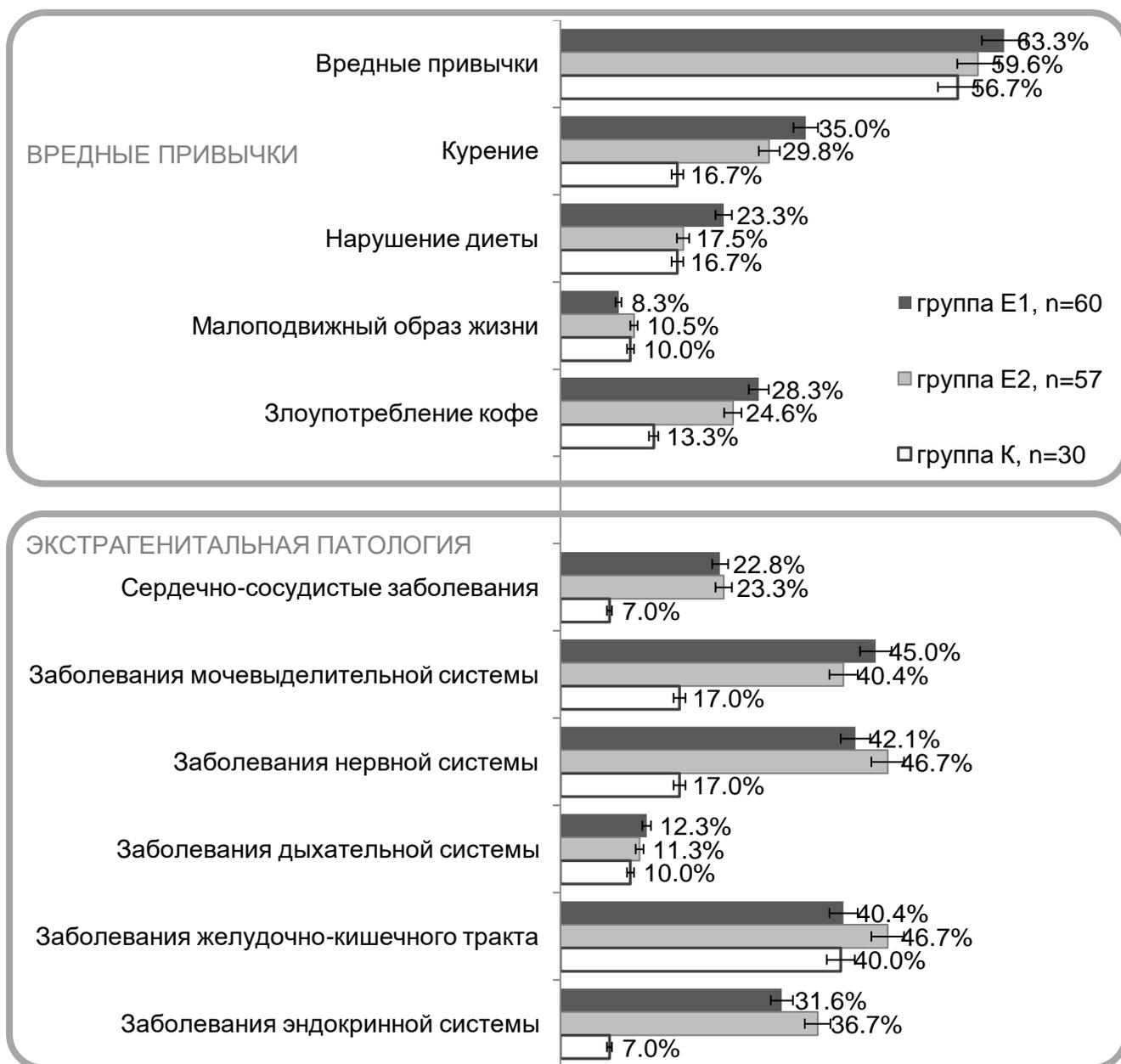


Рисунок 6.1 – Вредные привычки и экстрагенитальные заболевания в обследуемых группах, $p < 0,05$

При детальном изучение локализации ДОЯ/ООЯ в группах E1 и E2 получены следующие данные: левосторонние – 24 (40,0 %) и 24 (42,1 %), $p > 0,05$; правосторонние – 29 (48,3 %) и 26 (45,6 %), $p > 0,05$; двусторонние – 7 (11,7 %) и

8 (14,0 %), $p > 0,05$. В структуре патологического процесса преобладали цистаденомы ($p > 0,05$) (Рисунок 6.3).

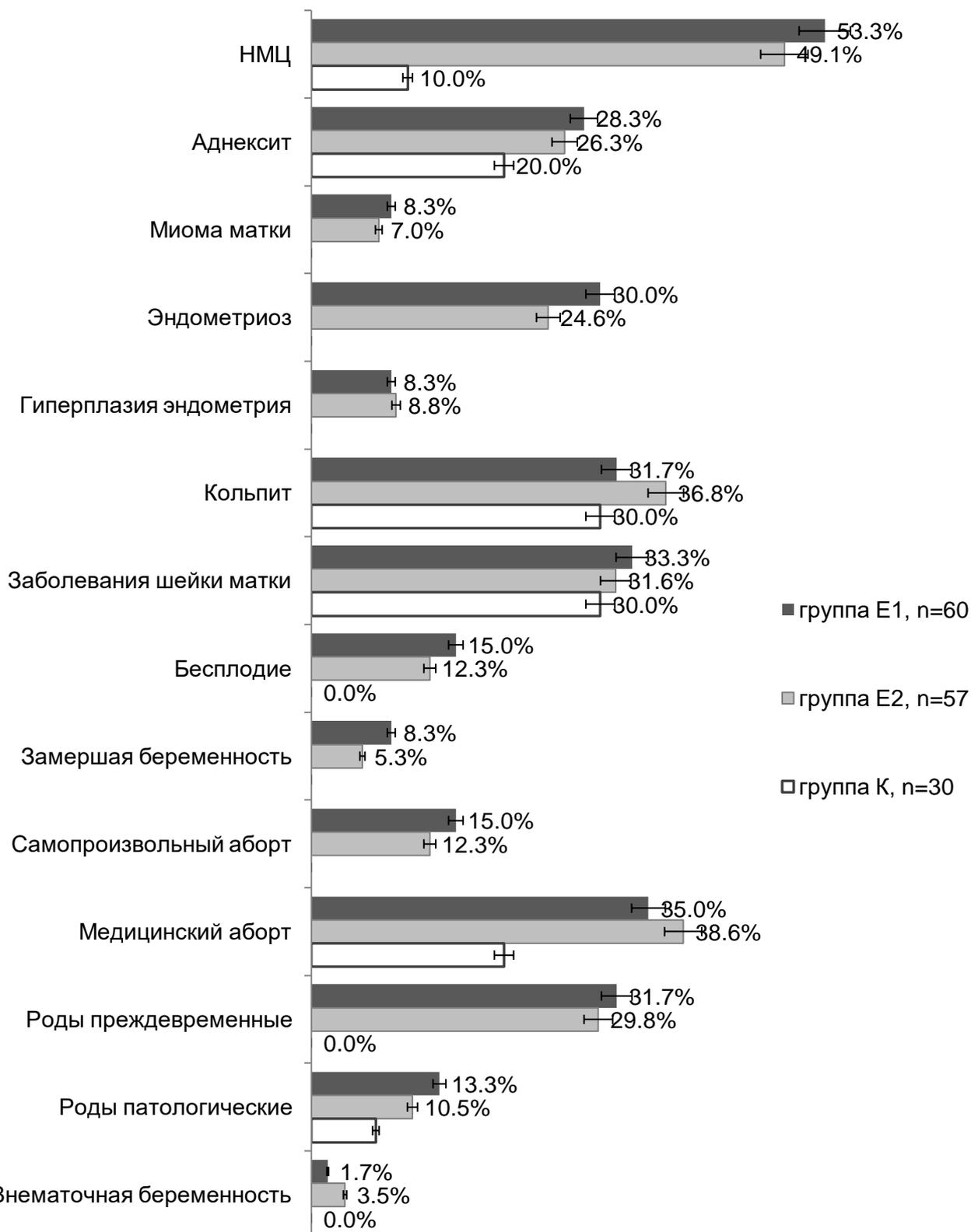


Рисунок 6.2 – Структура гинекологических заболеваний и особенности акушерского анамнеза в клинических группах

Хирургический доступ был преимущественно лапароскопическим – у 41 (68,3 %) женщины в группе E1 и у 37 (64,9 %) – в группе E2 ($p > 0,05$). Анализируя варианты выполненных объемов оперативного вмешательства на яичниках в группах выявлено, что более одной операции на яичниках в анамнезе наблюдалось у 2 (3,3 %) женщин группы E1 и у 2 (3,5 %) – в группе E2, $p > 0,05$. Послеоперационную гормональную терапию получали по 9 пациенток сравнимых групп (соответственно 15,0 % и 15,8 %, $p > 0,05$).



Рисунок 6.3 – Структура гистотипа ДОЯ/ООЯ и объем выполненного оперативного вмешательства в клинических группах

Подводя итог анализу клиничко-анамнестической характеристики пациенток с оперированными яичниками в анамнезе, можно заключить, что достоверно значимое преобладание показателя самопроизвольных абортов и преждевременных родов у них свидетельствует о негативном влиянии оперативного вмешательства на яичниках на репродуктивную функцию женщин.

6.2. Влияние предложенной схемы лечебно-профилактических мероприятий на гормональный статус, показатели системы гемостаза и на уровень гомоцистеина у пациенток клинических групп

При изучении гормонального профиля в I триместре у беременных женщин в клинических группах определено, что уровень прогестерона был значимо ниже у пациенток с оперированными яичниками, в отличие от женщин без операции на яичниках: $23,3 \pm 4,5$ нг/мл – в группе E1; $23,5 \pm 6,0$ нг/мл – в группе E2 и в группе K – $31,1 \pm 1,9$ нг/мл ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$) (Рисунок 6.4).

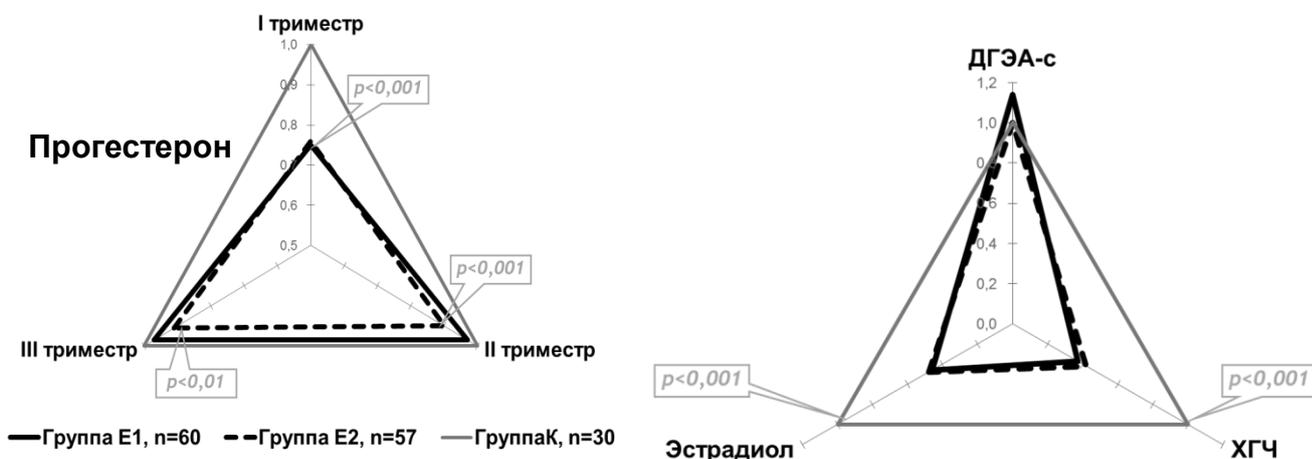


Рисунок 6.4 – Динамика показателя прогестерона в течение беременности, показатели изучаемых гормонов в I триместре у пациенток с повышенным уровнем ГЦ относительно значений контрольной группы

Уровень ДГЭА-с в I триместре был равнозначным у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе и у женщин контрольной группы: $0,8 \pm 0,2$ мкг/мл – в группе E1, $0,7 \pm 0,3$ мкг/мл – в группе E2, $0,7 \pm 0,2$ мкг/мл – в группе K, $p > 0,05$ (Рисунок 6.4).

Концентрация ХГЧ у обследуемых беременных в сроке 6–8 недель гестации составила: в группе E1 – $48551,6 \pm 51921,1$ МЕд/л, в группе E2 – $54909,9 \pm 39244,2$ МЕд/л и $129916,7 \pm 37647,6$ МЕд/л – в группе K, ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$).

Уровень эстрадиола в I триместре у женщин с оперированными яичниками в анамнезе определялся значимо ниже, чем у пациенток без оперированных яичников: $783,6 \pm 431,6$ пг/мл у беременных в группе E1 и $806,5 \pm 361,6$ пг/мл в группе E2 против $1693,1 \pm 247,1$ пг/мл в группе K ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E-E2} > 0,05$).

Во II триместре беременности наиболее низкий уровень прогестерона был отмечен в группе E2 – $46,2 \pm 5,5$ нг/мл при показателе в группе E1 $49,7 \pm 2,3$ нг/мл и в группе K $51,3 \pm 1,9$ нг/мл ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$).

В III триместре сохранялись значимые отличия в концентрации прогестерона между группами E1 и E2 ($128,1 \pm 8,1$ и $119,4 \pm 15,5$ нг/мл, $p < 0,05$); а также между группами E2 и K ($130,8 \pm 7,1$ нг/мл, $p < 0,01$).

Факт значимой разницы в концентрации прогестерона в группах E1 и E2 во второй половине беременности указывает, что на фоне предложенной схемы лечебно-профилактических мероприятий, в отличие от ведения согласно приказам, у беременных с оперированными яичниками гормональный статус был значимо лучше, что служит благоприятным фоном для пролонгирования беременности.

Уровень ГЦ в крови у обследуемых беременных женщин в течение I триместра был значимо выше в группах E1 и E2, в отличие от группы K: $9,9 \pm 1,6$ мкмоль/л и $9,9 \pm 1,8$ мкмоль/л против $4,4 \pm 0,7$ мкмоль/л, $p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$ (Рисунок 6.5).

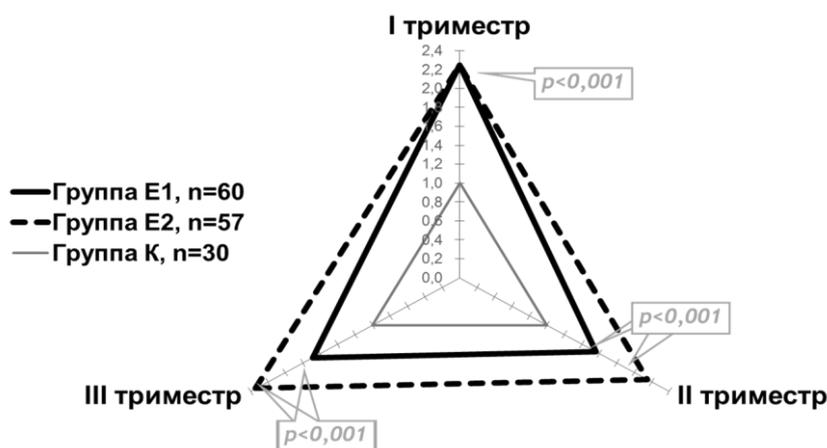


Рисунок 6.5 – Динамика показателя ГЦ в период гестации у пациенток после операции по поводу ДОЯ/ООЯ относительно значений контрольной группы

Во II триместре динамика уровня ГЦ в группе E1 значительно изменилась в сторону снижения показателя в сравнении с группой E2 – $6,1 \pm 0,8$ мкмоль/л против $8,4 \pm 2,0$ мкмоль/л, при этом показатель в группе K составил $3,9 \pm 0,7$ мкмоль/л ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$).

Концентрация ГЦ у пациенток в III триместре была наиболее высокой в группе E2, а самой низкой в группе K: соответственно $6,5 \pm 1,8$ мкмоль/л; $4,7 \pm 0,9$ мкмоль/л и $2,8 \pm 0,6$ мкмоль/л ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$).

При анализе результатов полиморфизма генов фолатного цикла отмечено, что достоверно чаще мутация гена MTHFR C677T обнаруживается у беременных в группах E1 и E2, в отличие от группы K: 38 (63,3 %) и 34 (59,6 %) против 4 (13,7 %) ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$) (Рисунок 6.6). При этом, преимущественно за счет гомозиготных форм: у 26 (43,3%) пациенток группы E1, 20 (35,1%) – в группе E2 и 2 (6,7 %) – в группе K ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} > 0,05$). Частота гетерозиготных форм составила: 12 (20,0 %); 14 (24,6 %); 2 (6,7 %) ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} > 0,05$).

Также, достоверно чаще мутация гена MTHFR A1298C выявлена в группах E1 и E2, чем в группе K: 36 (60,0 %) и 35 (61,4 %) против 3 (10,0 %) ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$). Причем, как за счет гомозиготных, так и гетерозиготных форм: у 16 (26,7 %) в группе E1, 14 (24,6 %) – в группе E2, 1 (3,3 %) ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} > 0,05$) и 20 (33,3 %), 21 (36,8 %), 2 (6,7 %) ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} > 0,05$).

Частота встречаемости мутации генов фолатного цикла MTR A66G и MTRR A2756G значимых отличий между группами не отмечалось ($p > 0,05$). Вместе с тем, гомозиготная форма мутации гена MTRR A2756G чаще определялась в группах E1 и E2 чем в группе K: 15 (25,0 %), 12 (21,1 %), 1 (3,3 %) ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} > 0,05$).

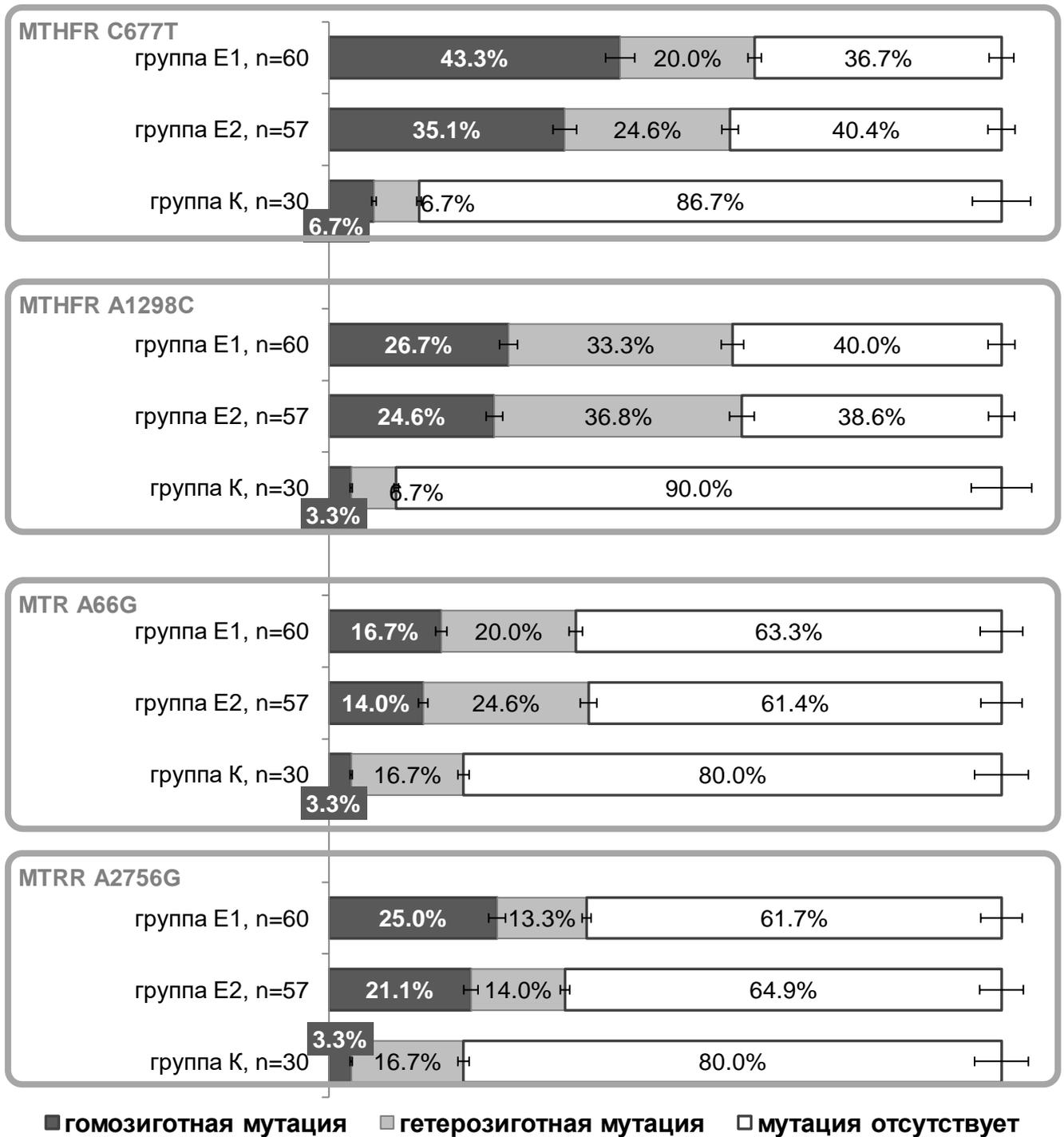


Рисунок 6.6 – Полиморфизм генов фолатного цикла в клинических группах

Не было выявлено мутаций генов фолатного цикла у 3 (5,0 %) беременных группы E1, у 5 (8,8 %) – в группе E2 и у 13 (43,3 %) – в группе K ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$) (Рисунок 6.7).

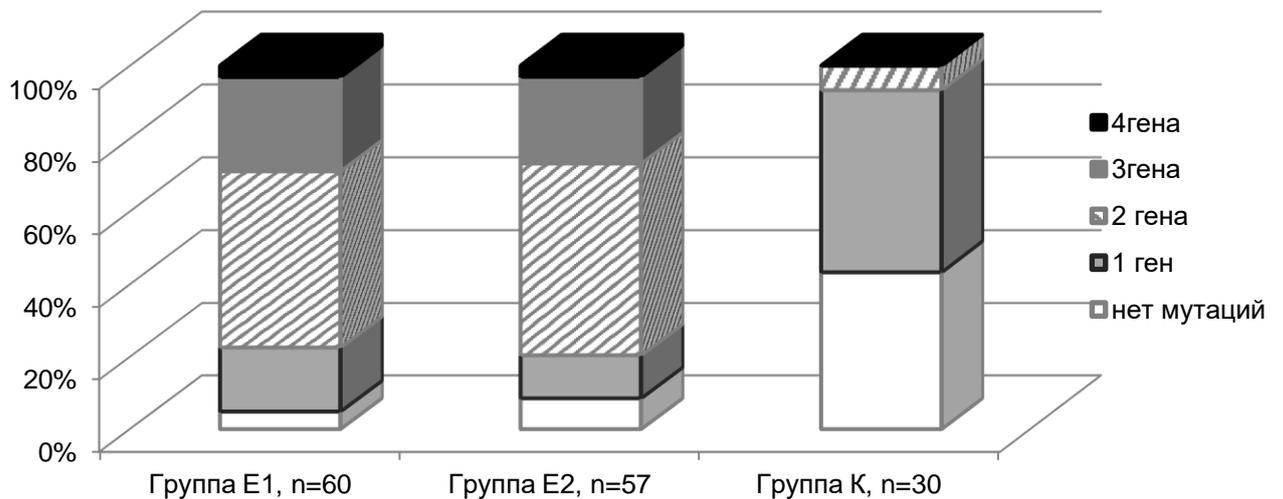


Рисунок 6.7 – Количество мутаций генов фолатного цикла у женщин в сравниваемых группах

Анализируя показатели системы гемостаза в I триместре у обследуемых пациенток обнаружено, что уровень АТ III и тромбоцитов в группах E1 и E2 был значительно ниже, чем в группе K: $90,2 \pm 8,6 \%$; $90,7 \pm 7,7 \%$; $94,8 \pm 3,8 \%$ ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} > 0,05$) и $203,9 \pm 23,4 \times 10^9/\text{л}$; $206,2 \pm 23,9 \times 10^9/\text{л}$; $229,2 \pm 28,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$) (Рисунок 6.8).

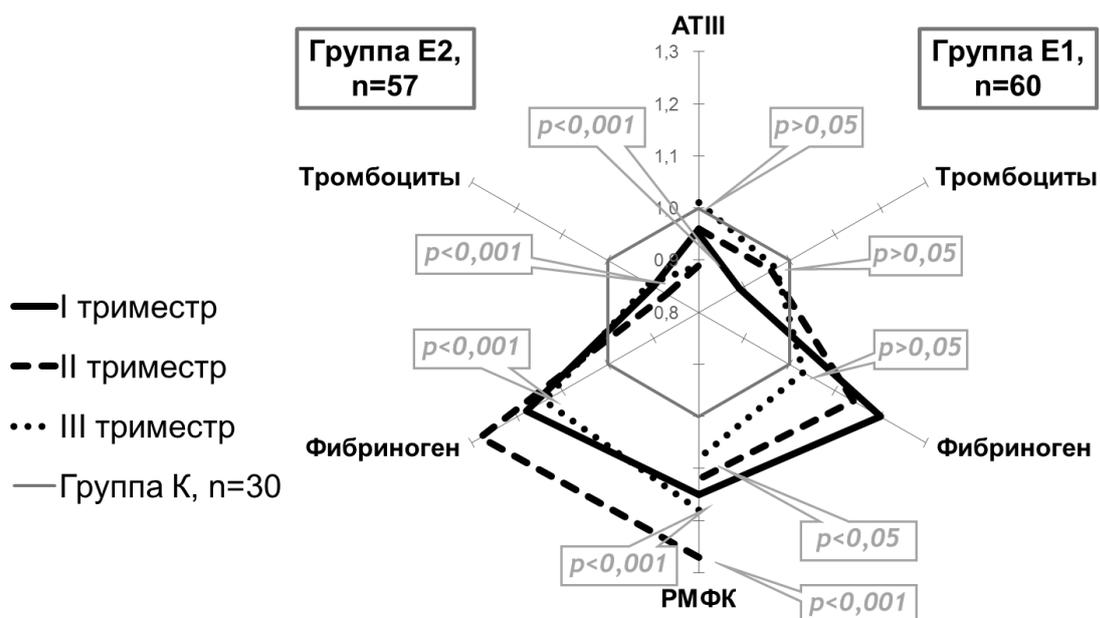


Рисунок 6.8 – Динамика показателей системы гемостаза в период гестации у пациенток групп E1 и E2 относительно значений группы K

Кроме того, в группах E1 и E2 отмечался более высокий уровень фибриногена и РФМК, чем в группе K: $3,3 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 0,5$ против $2,8 \pm 0,4$ г/л ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$) и $3,8 \pm 0,6$ мг%, $3,8 \pm 0,5$ мг% против $3,3 \pm 0,4$ мг% ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$).

Отмечено значимое укорочение длительности АЧТВ в группах E1 и E2, а также ТВ в группе E1, в сравнении с группой K: $31,3 \pm 2,8$ секунд, $31,1 \pm 2,3$ секунд против $33,8 \pm 1,5$ секунд ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} > 0,05$) и $15,4 \pm 1,3$ секунд против $15,6 \pm 0,5$ секунд ($p_{E1-K} < 0,05$).

Во II триместре параметры системы гемостаза у беременных также имели ряд отличий. Уровень АТ III у обследуемых пациенток составил: $92,8 \pm 5,4$ % – в группе E1, $86,3 \pm 8,1$ % – в группе E2 и $96,8 \pm 3,6$ % – в группе K, ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$). Показатель тромбоцитов в группе E1 был в пределах значения группы K, и наиболее снижен – в группе E2: $215,9 \pm 24,1 \times 10^9$ /л; $197,4 \pm 25,9 \times 10^9$ /л; $224,8 \pm 24,8 \times 10^9$ /л, ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$). Концентрация фибриногена и РФМК была значимо выше в группах E1 и E2 в сравнении с группой K: $3,7 \pm 0,7$ и $3,3 \pm 0,4$ г/л против $2,9 \pm 0,3$ г/л, ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$) и $4,2 \pm 0,7$ мг% и $3,7 \pm 0,5$ мг% против $3,3 \pm 0,3$ мг%, ($p_{E1-K} < 0,001$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$). Аналогичная тенденция сохранялась и для показателя АЧТВ: $33,2 \pm 2,4$ секунд и $31,4 \pm 2,9$ секунд против $34,6 \pm 0,9$ секунд ($p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$).

В III триместре под влиянием проводимых мероприятий у беременных группы E1 показатели системы гемостаза претерпели существенные изменения в сторону улучшения. Так, уровень АТ III у обследуемых беременных составил: $97,9 \pm 4,3$ % – в группе E1, $86,9 \pm 7,7$ % – в группе E2 и $97,1 \pm 3,8$ % ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$). Похожая тенденция отмечалась в отношении концентрации тромбоцитов: $208,4 \pm 20,8 \times 10^9$ /л – в группе E1, $194,2 \pm 21,3 \times 10^9$ /л – в группе E2 и $214,2 \pm 14,5 \times 10^9$ /л ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$).

Уровень ПИ отличался между группами E1 и E2 ($92,3 \pm 1,9$ % против $90,4 \pm 5,1$ %) и E2 и K ($93,2 \pm 2,2$ %) ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$). Такая

же тенденция наблюдалась в отношении длительности ТВ – $15,4 \pm 0,6$ секунд; $14,9 \pm 1,1$ секунд; $15,5 \pm 0,6$ секунд, $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$.

Концентрация фибриногена у пациенток в группах составила: $3,7 \pm 0,5$ г/л – в группе E1, $4,1 \pm 0,6$ г/л – в группе E2 и $3,6 \pm 0,3$ г/л – в группе K ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$). Уровень РФМК в клинических группах претерпевал похожие изменения: $4,2 \pm 0,5$ мг% – в группе E1, $4,6 \pm 0,6$ мг% – в группе E2 и $3,9 \pm 0,2$ мг% – в группе K, $p_{E1-K} < 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$.

Таким образом, проведенный статистический анализ показателей гормонального статуса, системы гемостаза, уровня гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла в сравниваемых группах свидетельствовал об эффективности разработанной схемы лечебно-профилактических мероприятий в ведении беременных с оперированными яичниками, в отличие от показателей, полученных в результате схемы ведения пациенток, основанной на регламентирующих документах.

6.3. Эффективность предложенной схемы профилактики

Сравнительная характеристика осложнений течения беременности в сравниваемых группах представлено на Рисунке 6.9. Так, отмечено, что в I триместре чаще угроза аборта зафиксирована у пациенток в группах E2, в отличие от групп E1 и K: 34 (59,6 %) против 17 (28,3 %) и 6 (20,0 %) ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Угроза аборта проявлялась болевым синдромом у 17 (28,3 %) пациенток группы E1, 23 (40,4 %) – в группе E2 и 6 (20,0 %) – в группе K ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$); наличием кровянистых выделений из половых путей у 5 (8,3 %) беременных в группе E1, 17 (29,8 %) – в группе E2 и 1 (3,3 %) – в группе K ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Ультразвуковые признаки отслойки хориона у женщин группы E2 обнаруживались в три раза чаще, чем в группе E1, и в 10 раз чаще, чем в группе K: 18 (31,6 %) против 5 (8,3 %) и 1 (3,3 %) ($p_{E1-K} < 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Остальные показатели течения I триместра беременности в группах были равнозначными.

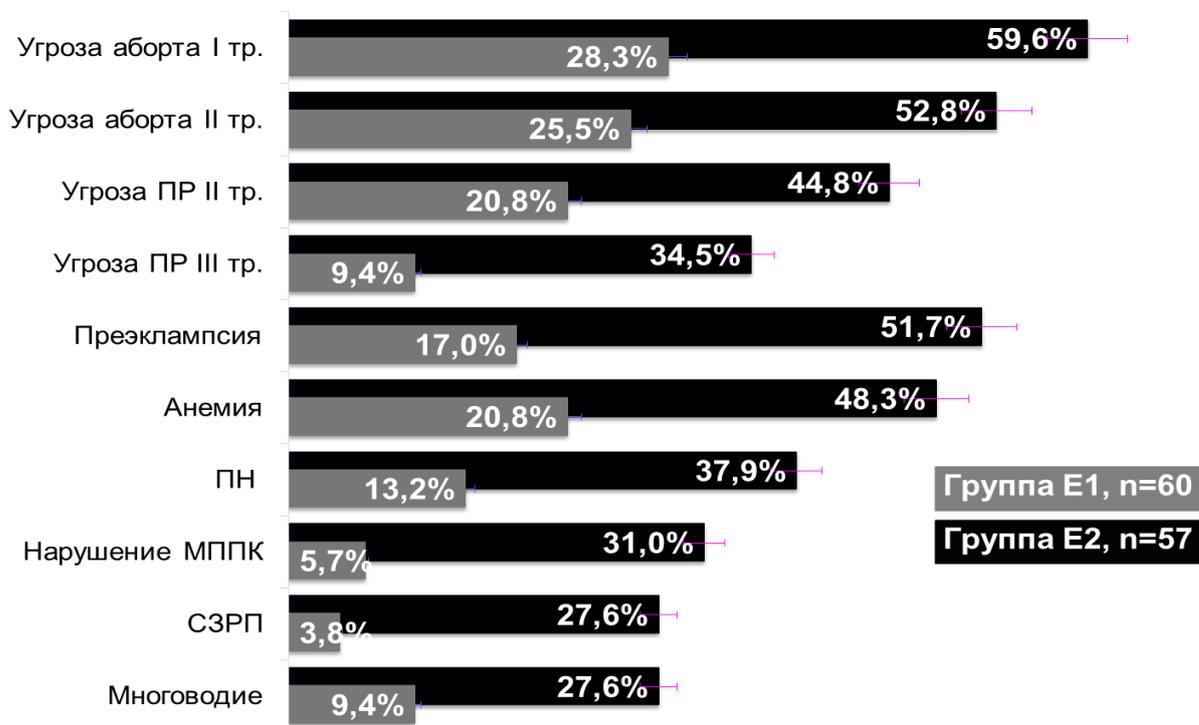


Рисунок 6.9 – Осложнения гестации у пациенток с повышенным уровнем ГЦ

Во II триместре гестационного периода у пациенток с повышенным уровнем ГЦ сохранялась угроза прерывания беременности. Так, угроза позднего аборта выявлялась у 14 (25,5 %) беременных в группе E1 и в два раза чаще в группе E2 – 19 (52,8 %) (в группе К 2 (6,7 %) случая, $p_{E1-K} < 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$). Угроза преждевременных родов в группе E1 также наблюдалась вдвое реже, чем в группе E2 (соответственно, 11 (20,8 %) и 13 (44,8 %) случаев против 1 (3,3 %) – в группе К, $p_{E1-K} < 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Угроза прерывания беременности во II триместре проявлялась в виде болевого синдрома у 21 (38,2 %) пациентки группы E1 и у 26 (72,2 %) – в группе E2 (у 2 (6,7 %) – в группе К, $p_{E1,2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,01$) и кровянистых выделений из половых путей (соответственно, у 6 (10,9 %) женщин группы E1, 10 (27,8 %) – группы E2 при отсутствии данных жалоб в группе К, $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

УЗИ-признаки акушерских осложнений у пациенток сравниваемых групп представлены на диаграмме (Рисунок 6.10).

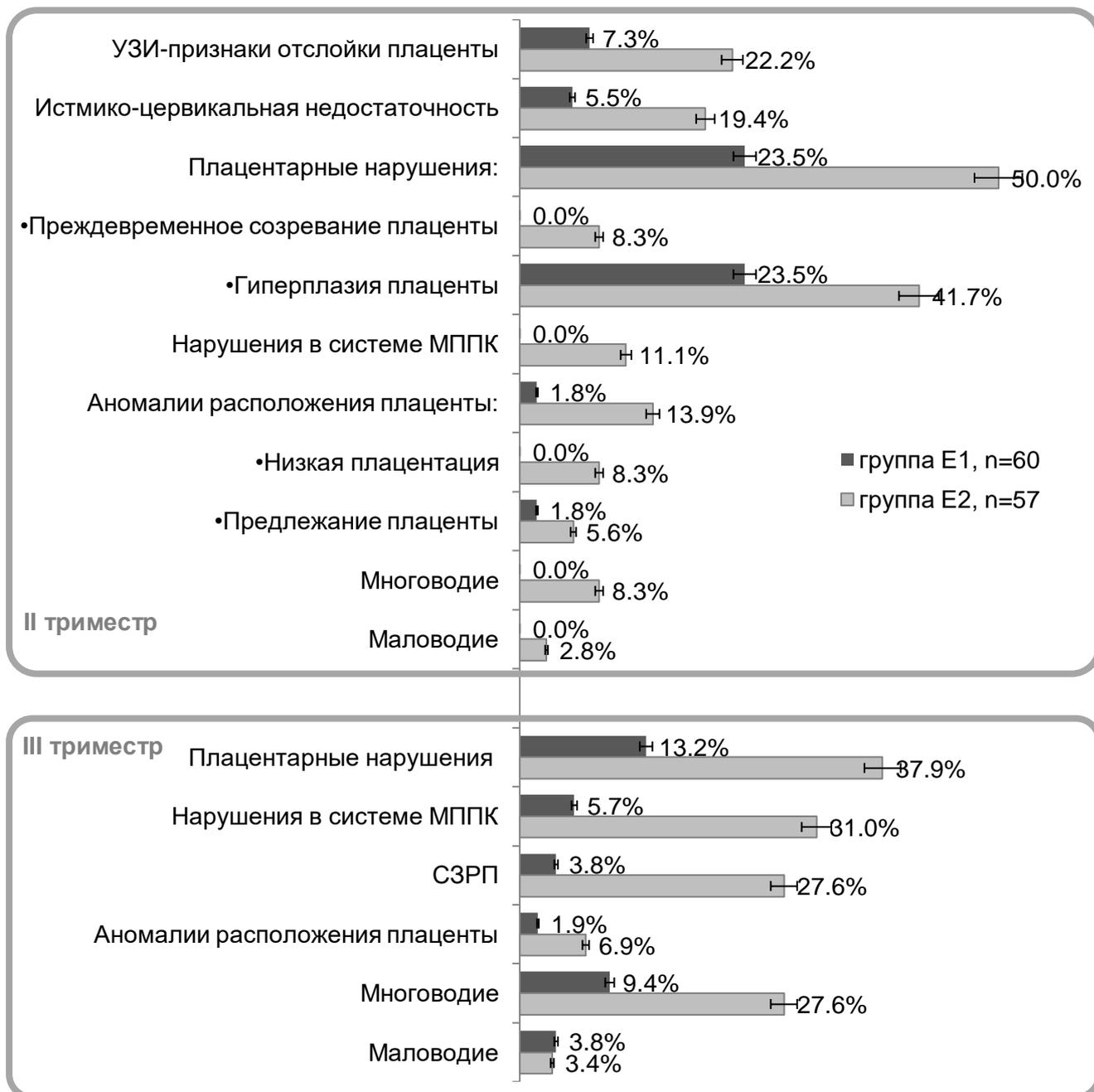


Рисунок 6.10 – Особенности ультразвуковой картины акушерских осложнений во II и III триместрах гестации у пациенток с повышенным уровнем ГЦ

Так, признаки отслойки плаценты зафиксированы у 4 (7,3 %) беременных в группе E1, 8 (22,2 %) – группе E2, при полном их отсутствии в группе K ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

При цервикометрии у обследуемых беременных, длина шейки матки в группе E1 составила $34,5 \pm 5,6$ мм; $30,8 \pm 4,7$ мм – в группе E2 и $39,1 \pm 1,0$ мм в группе K ($p_{E1,2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$).

Истмико-цервикальная недостаточность выявлялась в 3 (5,5 %) случаях у пациенток в группе E1, в группе E2 – втрое чаще – 7 (19,4 %) (при отсутствии в группе K, $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Плацентарная недостаточность в 2 раза чаще определялась в группе E2 – 18 (50,0 %) случая в отличие от 13 (23,5 %) случаев в группе E1, и 1 (3,3 %) – в контрольной группе ($p_{E1,2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении гиперплазии плаценты, которая в группе E2 выявлялась в 15 (41,7 %), в группе E1 – в 13 (23,5 %) и в 1 (3,3 %) случае – в группе K ($p_{E1,2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Нарушение в системе МППК определялось только у беременных группы E2 4 (11,1 %) ($p_{E1,2-K} > 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$). Аномалии расположения плаценты у женщин группы E2 определялись в 7 раз чаще, чем в E1 (соответственно 5 (13,9 %) и 1 (1,8 %), $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$).

Течение III гестационного периода у обследуемых также имело ряд осложнений (Рисунок 6.9). Угроза преждевременных родов выявлялась у 5 (9,4 %) женщин в группе E1 и в 3,7 раза чаще в группе E2 (10 (34,5 %) при отсутствии в группе K, $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,01$). Угроза прерывания беременности проявлялась в виде болевого синдрома у 4 (7,5 %) беременных в группе E1 и в 3,7 раза чаще в группе E2 (8 (27,6 %), $p < 0,05$), а также с наличием кровянистых выделений (только у 3 (10,3 %) беременных в группе E2).

Анемия в группе E2 определялась в 2 раза чаще чем в группе E1 и в 3 раза чаще чем в группе K (соответственно, 14 (48,3 %), 11 (20,8 %) и 4 (13,3 %), $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,05$). Отеки были выявлены у 36 (67,9 %) пациенток в группе E1 и у 27 (93,1 %) – в группе E2 (10 (33,3 %) – в группе K, $p_{E1,2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,01$).

Преэклампсия была выявлена у каждой второй женщины в группе E2 (15 (51,7 %) в сравнении с группой E1 – 9 (17,0 %) и K – 2 (6,7 %), $p_{E1,2-K} < 0,05$,

$p_{E1-E2} < 0,01$), преимущественно в легкой и средней степени (соответственно, 8 (27,6 %) и 5 (9,4 %) в группе E2, 5 (9,4 %) и 3 (5,7 %) – E1, 2 (6,7 %) и 0 (0,0 %) – контрольная группа).

В группе E1 плацентарная недостаточность определялась у 7 (13,2 %) беременных, почти втрое чаще (11 (37,9 %)) – в группе E2 (при отсутствии в группе K, $p_{E1-K} < 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,05$), причем значимо чаще за счет преждевременного созревания плаценты (соответственно 5 (9,4 %) и 8 (27,6 %) случаев, $p < 0,05$).

Частота нарушений в системе МППК в группе E2 была в 5 раз выше в сравнении с группой E1 (9 (31,0 %) и 3 (5,7 %) случая соответственно, $p < 0,01$), в группе K данный патологический процесс не был зафиксирован. СЗРП в группе E1 определялся всемеро реже в сравнении с группой E2 (2 (3,8 %) и 8 (27,6 %) соответственно, $p < 0,01$). Также значимо чаще в группе E2 было зафиксировано многоводие (8 (27,6 %) случаев против 5 (9,4 %) – в группе E1, $p < 0,05$). В отношении других УЗИ-признаков гестационных осложнений в III триместре значимых отличий не определялось.

Таким образом, анализ течения беременности в обследуемых группах показал, что применение у беременных разработанной схемы лечебно-диагностических мероприятий, в отличие от тактики согласно приказам МЗ, способствовало значительному снижению частоты акушерских осложнений.

Так, во II триместре значимо ниже показатели угроза аборта, угрозы преждевременных родов, анемии, плацентарной недостаточности (но не ниже контроля); а также ИЦН, нарушений в системе МППК и аномалий расположения плаценты.

В III триместре значимо ниже показатели угрозы преждевременных родов (в 4 раза), анемии (в 2 раза), нарушения в системе МППК (в 5 раз), СЗРП (в 7 раз), многоводия (в 3 раза), а также преэклампсии (в 3 раза) и плацентарной недостаточности (в 2 раза) (но не ниже контроля).

Анализ исхода беременности в сравниваемых группах показал, что беременность завершилась родами у всех пациенток группы K (30 (100,0 %)), в

подавляющем большинстве случаев в группе E1 (53 (88,3 %)) и у каждой второй в группе E2 (29 (50,9 %), $p < 0,001$).

В группе E2 в 7 раз чаще гестация закончилась ранним самопроизвольным абортom (14 (24,6 %) случаев в отличие от 2 (3,3 %) в E1, $p < 0,01$); в 6 раз чаще – поздним самопроизвольным абортom (соответственно 6 (10,5 %) и 1 (1,7 %) случай, $p < 0,05$) и в 2 раза – замершей беременностью (соответственно, 8 (14,0 %) против 4 (6,7 %), $p < 0,05$).

Что касается характера родовой деятельности, то в группе K все роды были нормальными, в то время как у каждой третьей пациентки в группе E2 роды осложнялись слабостью родовой деятельности (9 (31,0 %), в отличие от E1 (4 (7,5 %), $p < 0,01$). Дистресс плода зафиксирован у 4 (13,8 %) пациенток группы E2 и у 1 (1,9 %) – в группе E1, $p < 0,05$ (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Характер родов и послеродового периода у беременных сравниваемых групп

Показатель	Группа E1, n = 53	Группа E2, n = 29	Группа K, n = 30
Роды преждевременные, n (P)	2 (3,8%)**	7 (24,1%)^^	0 (0,0%)
Роды патологические, n (P)	18 (34,0%)**^^^	19 (65,5%)^^^	0 (0,0%)
– Кесарево сечение, n (P)	14 (26,4%)**^^^	17 (58,6%)^^^	0 (0,0%)
– Ручная ревизия полости матки, n (P)	2 (3,8%)	3 (10,3%)	0 (0,0%)
Послеродовое кровотечение, n (P)	0 (0,0%)*	3 (10,3%)	0 (0,0%)
Примечания: *, **, *** – значимое отличие основной группы E1 от E2 ; ^, ^^, ^^ – значимое отличие от группы K, соответственно для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$			

У родильниц группы E2 в отличие от группы E1 в 6 раз чаще роды происходят преждевременно (7 (24,1 %) и 2 (3,8 %) соответственно, $p < 0,01$) и в 2 раза чаще имеют патологический характер (19 (65,5 %) и 18 (34,0 %), $p < 0,01$). Операцией кесарева сечения завершились роды у 17 (58,6 %) родильниц в группе E2 и у 14 (26,4 %) – в группе E1, $p < 0,01$. Структура показаний к

операции кесарева сечения в группе E1 была связана преимущественно с рубцом на матке (6 (42,9 %) случаев против 2 (11,8 %) в группе E2, $p < 0,05$) и неправильным положением плода (4 (28,6 %) случая против 2 (11,8 %) в группе E2, $p < 0,05$), с преэклампсией, слабостью родовой деятельности и дистрессом плода – по 1 (7,1 %) случаю (в группе E2 соответственно 2 (11,8 %), 8 (47,1 %) и 3 (17,6 %) случая, $p < 0,05$). Кровотечение как причина оперативного родоразрешения имело место только в группе E2 – 2 (11,8 %) случая, $p < 0,05$.

Послеродовое кровотечение наблюдалось только в группе E2 – 3 (10,3 %). Общая кровопотеря в родах составила: $254,3 \pm 154,3$ мл в группе E1, $420,7 \pm 180,5$ мл – в группе E2 и $146,7 \pm 22,5$ мл – в группе K ($p_{E1,2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$), причем при самостоятельных родах – $166,1 \pm 48,5$ мл в группе E1 и $229,2 \pm 75,3$ мл в группе E2, $p < 0,01$.

Анализируя показатели состояния новорожденных в группах, отмечено что наименьшие росто-весовые параметры детей при рождении от матерей в группе E2, чем в E1 и K: $50,4 \pm 4,3$ см; $52,7 \pm 2,5$ см; $52,8 \pm 1,8$ см, ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,05$) и $2953,5 \pm 741,3$ г; $3368,9 \pm 482,8$ г; $3351,7 \pm 371,2$ г ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,05$, $p_{E1-E2} < 0,01$).

Средняя оценка по шкале Апгар у новорожденных от матерей в группе E1 на 1-ой минуте – $7,5 \pm 0,5$ баллов; $6,9 \pm 0,9$ баллов – в группе E2 и $7,7 \pm 0,7$ баллов – в группе K, ($p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,001$), а также на 5-ой минуте – соответственно в группах E1 и E2 $8,1 \pm 0,6$ и $7,2 \pm 0,6$ баллов (против $8,2 \pm 0,3$ баллов в группе K, $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,01$, $p_{E1-E2} < 0,001$).

У 4 (13,8 %) родильниц в группе E2 и у 1 (1,9 %) в группе E1 ребенок при рождении был с задержкой внутриутробного развития ($p < 0,05$), а в реанимационных мероприятиях нуждались только дети от матерей в группе E2 – 5 (17,2 %).

Таким образом, в результате анализа исходов беременности, течения родов и послеродового периода в обследуемых группах отмечено, что у пациенток, которым была предложена разработанная схема лечебно-диагностических мероприятий, в отличие от группы женщин, которых наблюдали согласно

приказам Министерства здравоохранения, в 4 раза была снижена частота невынашивания беременности.

В результате применения разработанной патогенетически обоснованной схемы ведения удалось у пациенток с оперированными в анамнезе яичниками снизить частоту преждевременных родов в 6 раз, патологических – в 2 раза. Установлено, что у женщин, которым была предложена разработанная схема лечебно-диагностических мероприятий, рождались дети с более высокими росто-весовыми показателями и оценкой по шкале Апгар.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Репродуктивное здоровье женщины находится в сфере как медицинских, так и государственных интересов. Сохранение и поддержание репродуктивного потенциала нации определяется важностью демографической ситуации в государстве.

подавляющее большинство пациенток, подвергшихся оперативному вмешательству на яичниках, находятся в активном детородном возрасте.

Значительное количество работ посвящено неблагоприятному влиянию хирургического лечения на здоровье и качество жизни пациенток. Отмечено, что операционная травма приводит к дегенеративно-дистрофическим процессам в яичниках с развитием морфофункциональных изменений в виде нарушений менструального цикла, снижения овариального резерва, бесплодия, акушерских и перинатальных осложнений.

Этой проблемой обусловлен активный поиск и усовершенствование оперативных методик для обеспечения щадящего воздействия на репродуктивную систему женщин. Преимущественно, производят лапароскопические операции с органосохраняющим объемом.

Однако отсутствие динамического диспансерного наблюдения за данной категорией пациенток и назначения противорецидивного и восстановительного лечения приводит на этапе планирования и в течение беременности к таким нарушениям репродуктивного здоровья женщин, как невынашивание и угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, преждевременные и патологические роды.

Поэтому, целью нашего исследования стало снижение частоты акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками в анамнезе.

Для достижения поставленной цели нами были определены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный клинико-статистический анализ медицинской документации для оценки влияния хирургического вмешательства

на яичниках, в зависимости от вида патологии, на развитие акушерских осложнений.

2. Изучить особенности гормонального статуса у беременных после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

3. Исследовать уровень гомоцистеина в крови и полиморфизм генов фолатного цикла у беременных после оперативных вмешательств на яичниках, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

4. Выявить особенности системы гемостаза у женщин с оперированными по поводу ДОЯ/ООЯ, в течение гестационного периода.

5. Определить факторы риска акушерских осложнений у женщин после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

6. Разработать, внедрить и доказать эффективность научно обоснованной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных, после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, с учетом выявленных факторов риска.

На I этапе исследования была проведена оценка влияния оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе на течение беременности при разных видах овариальной патологии. С этой целью был проведен сравнительный анализ архивных данных по течению беременности и родов 230 женщин, подвергшихся операциям в связи с патологией яичников, и 190 пациенток, которым было проведено консервативное лечение. Выделено три группы: 1 – ДОЯ/ООЯ (включает пациенток с ДОЯ/ООЯ, $n = 180$), 2 – СПКЯ (женщины с СПКЯ, $n = 135$), 3 – Апоплексия (родильницы с апоплексией яичников в анамнезе, $n = 105$). В последующем, каждая группа разделена на подгруппы с оперативным и консервативным лечением. Подгруппы включают в себя: 95 женщин с оперативным лечением и 85 женщин с консервативным лечением ДОЯ/ООЯ, 75 женщин с хирургическим лечением и 60 пациенток с консервативной терапией СПКЯ, 60 женщин с операцией по поводу апоплексии яичника и 45 пациенток с консервативным лечением апоплексии.

Сопоставительный анализ в группах с разной овариальной патологией в зависимости от способа лечения только в группе с ДОЯ/ООЯ показал наличие целого ряда значимых отличий. Угроза раннего и позднего аборта в подгруппе с оперативным лечением встречалась в 3 раза чаще, чем у пациенток с консервативным подходом: 35 (36,8 %) против 11 (12,9 %), $p < 0,001$ и 28 (29,5 %) против 10 (11,8 %), $p < 0,01$. По данным Д. М. Гасымовой (2018), частота угрозы выкидыша в первом триместре составляла от 23,1 % до 56,0 %, в зависимости от выбранного интраоперационно способа гемостаза; во втором триместре – от 30,8 % до 33,3 % [26].

В два раза реже угроза преждевременных родов до и после 28 недель гестации отмечалась в подгруппе КЛ1, в отличие от ОЛ1 9 (10,6 %) против 22 (23,2 %), $p < 0,05$ и 8 (9,4 %) против 19 (20,0 %), $p < 0,05$.

Гестация у каждой пятой пациентки после хирургического вмешательства на яичниках и у каждой девятой с консервативным подходом осложнялась преэклампсией (29 (30,5 %) против 10 (11,8 %), $p < 0,01$). По данным Е. В. Кавталадзе (2014), у 4 % женщин с оперированными яичниками по поводу одностороннего яичникового образования, беременность осложняется преэклампсией, а при двустороннем процессе – у 40 % [25].

Наличие плацентарной недостаточности зафиксировано в 3 раза, а СЗРП в 6 раз чаще в подгруппе ОЛ1 чем в КЛ1: 26 (27,4 %) против 9 (10,6 %), $p < 0,01$ и 7 (7,4 %) против 1 (1,2 %), $p < 0,05$. Преждевременный разрыв плодных оболочек в встречался подгруппе КЛ1 практически на 12 % реже, чем у пациенток в ОЛ1 ($p < 0,05$).

Репродуктивные потери выявлены у каждой пятой пациентки с оперированными ранее яичниками, в отличие от женщин с консервативным лечением (18 (18,9 %) против 7 (8,2 %) соответственно, $p < 0,05$), причем в большей степени – за счет самопроизвольных абортов (13 (13,7 %) и 4 (4,7 %), $p < 0,05$). Согласно данным И.З. Хамзина (2018), частота самопроизвольных абортов у пациенток с оперированными яичниками составляет 2 % [22]. Однако другие ученые отмечают более высокую распространенность данного

осложнения: Д. М. Гасымова (2018) – 27,8 % (при лигатурном виде гемостаза), а Е. В. Кавтеладзе (2014) – 29,2 % при одностороннем и 71,4 % при двустороннем овариальном процессе [1, 25, 26].

Роды осложнялись слабостью родовой деятельности в 2,3 раза чаще у женщин в подгруппе ОЛ1 в отличие от пациенток КЛ1 (18 (23,4 %) против 10 (10,3 %), $p < 0,05$) и в 2,5 раза чаще были преждевременными (5 (19,5 %) и 6 (7,7 %), $p < 0,05$). Что касается литературных данных, то указанная в работах И. З. Хамзина (2018) и Д. М. Гасымовой (2018) частота преждевременных родов составляет 6,9 % и 7,7 %, тогда как в работе Е. В. Кавтеладзе данный параметр достигал 29–71 %, в зависимости от вида гемостаза во время операции [1, 22, 26].

Также в подгруппе ОЛ1 в четыре раза чаще, чем в КЛ1 встречался патологический характер родов – (45 (58,4 %) против 12 (15,4 %), $p < 0,05$). При этом, у каждой второй такой пациентки роды заканчивались операцией кесарева сечения, что в четверо превосходит показатель при консервативном лечении ДОЯ/ООЯ (42 (54,5 %) против 11 (14,1 %), $p < 0,05$). Общая кровопотеря в родах в подгруппе ОЛ1 была значимо выше, чем в КЛ1 ($547,0 \pm 269,4$ мл против $350,4 \pm 197,4$ мл, $p < 0,05$).

II этап исследования посвящен оценке анамнестических и лабораторных данных, а также особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ и без оперированных яичников. С учетом полученных результатов, с помощью статистической обработки данных определены факторы риска развития акушерских осложнений у женщин с оперированными в анамнезе яичниками. Методом сплошной выборки в исследование были включены 161 беременная женщина (группа P1 – основная), подвергшаяся хирургическому лечению по поводу ДОЯ / ООЯ в анамнезе и 30 условно здоровых женщин без оперированных яичников (группа P2 – контрольная). Средний возраст беременных в основной группе составил $29,9 \pm 5,2$ лет, в контрольной группе – $28,2 \pm 5,5$ лет ($p > 0,05$), и не отличался от литературных данных. Росто-весовые параметры в группах были

равнозначными. В социальном статусе и в наличии вредных привычек значимых различий между группами не выявлено.

Установлено, что у беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ значимо чаще соматический анамнез отягощен заболеваниями эндокринной системы: 39 (24,2 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,05$. Однако, по данным Ю. Е. Буева (2012), аналогичный сравнительный анализ не выявил значимых отличий в данных [10].

Анализируя гинекологический анамнез отмечено, что средний возраст менархе в основной и в контрольной группе составил соответственно $13,1 \pm 1,3$ и $13,5 \pm 1,1$ лет ($p > 0,05$). Длительность менструации (соответственно $5,1 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 1,0$ дней) и менструальный цикл ($28,1 \pm 2,7$ и $28,7 \pm 2,2$ дней) также значимо не отличалась у обследуемых пациенток ($p > 0,05$). Тем не менее, у пациенток в основной группе в 8 раз чаще, чем в контрольной выявляются НМЦ (55,3 % против 6,7 %, $p < 0,001$).

Только у женщин с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ, в анамнезе отмечается бесплодие (9,9 %), гиперпластические процессы эндометрия (3,1 %), миома матки (9,3 %), эндометриоз (29,2 %).

Структура гистотипов ДОЯ/ООЯ представлена в виде: цистаденомы (35,4 %), эндометриомы (28,6 %), тератомы (19,9%), функциональных кист (19,3 %). В 65,6 % случаях хирургический доступ был лапароскопическим, что согласуется с литературными данными [3, 15–21, 27, 31, 33–38].

В половине случаев операция на яичниках была выполнена в объеме цистэктомии (58,7 %). При этом, в 32,0 % случаях отмечался правосторонний, 22,2 % – левосторонний и 4,9 % – двусторонний процесс. Полученные данные о преобладании правостороннего процесса в яичниках подтверждены литературными источниками [22, 51].

У 33,8 % пациенток с резекцией яичников наблюдалась в 19,6 % случаев – правосторонняя, 11,6 % – левосторонняя и 2,7 % – двусторонняя локализация, ДОЯ/ООЯ. Овариоэктомия выполнялась в 2,7 % и аднексэктомия в 10,2 % случаев.

В послеоперационном периоде заместительную гормональную терапию получили 49 (30,4 %) женщин с оперированными яичниками, что практически согласуется с литературными данными, согласно которым реабилитационные мероприятия отсутствуют у 42–60 % пациенток [5].

Акушерский анамнез в контрольной группе был представлен медицинским абортom у 4 (13,3 %) женщин. В основной группе значимые отличия в показателях с контрольной группой выявлены в частоте замершей беременности (20 (12,4 %)), самопроизвольного аборта (25 (15,5 %)), патологических родов (20 (12,4 %)) ($p < 0,05$).

Течение I триместра беременности у женщин с оперированными яичниками, в отличие от пациенток без операций на яичниках, чаще осложняется угрозой аборта (соответственно, 65 (40,4 %) и 4 (13,3 %), $p < 0,05$), причем как в виде болевого синдрома (соответственно, 76 (47,2 %) и 4 (13,3 %), $p < 0,05$), так и с наличием кровянистых выделений из половых путей (соответственно, 1 (19,3 %) и 1 (3,3 %), $p < 0,05$). Представленные данные подтверждены многочисленными литературными источниками [1, 10, 11, 14, 25]

При оценке гормонального статуса в I триместре отмечено, что у беременных в группе P1 значимо ниже, чем в группе P2 уровень ХГЧ ($96482,4 \pm 55236,1$ МЕд/л против $134593,3 \pm 39684,4$ МЕд/л, $p < 0,001$), прогестерона ($27,4 \pm 5,7$ нг/мл против $31,5 \pm 1,9$ нг/мл) и эстрадиола ($1169,4 \pm 503,7$ пг/мл против $1693,1 \pm 247,1$ пг/мл). Уровень ДГЭА-с в сравниваемых группах был равнозначным. В работе А. Д. Цурканенко (2011) подтверждено отмеченное в I триместре снижение уровня прогестерона и ХГЧ у беременных с оперированными яичниками в анамнезе [9].

Исследование системы гемостаза в I триместре гестации выявило значимые отличия в показателях коагулограммы у женщин в группе P1 от группы P2: ПИ – $92,6 \pm 5,6$ секунд против $93,6 \pm 1,7$ секунд; АЧТВ – $32,8 \pm 3,3$ секунд против $34,2 \pm 1,4$ секунд; уровень фибриногена – $3,2 \pm 0,5$ г/л против $2,8 \pm 0,3$ г/л и РФМК – $3,7 \pm 0,6$ мг% против $3,2 \pm 0,4$ мг% ($p < 0,001$). Среднее значение количества тромбоцитов у беременных с оперированными яичниками было значимо ниже,

чем у пациенток без операции – $220,7 \pm 33,0 \times 10^9$ /л против $231,8 \pm 27,3 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Во II триместре признаки угрозы прерывания беременности характерны в большей степени для пациенток основной группы, чем контрольной. Так, угроза аборта зафиксирована у 43 (31,6 %) беременных с оперированными яичниками в анамнезе и только у 1 (3,3 %) пациентки в группе P2 ($p < 0,05$). Угроза преждевременных родов – у 31 (24,4 %) женщины в группе P1 и также только у 1 (3,3 %) пациентки в группе P2 ($p < 0,05$).

Плацентарная недостаточность во II триместре выявлялась у 35 (25,7 %) беременных в группе P1 и у 2 (6,7 %) – в группе P2 ($p < 0,001$), преимущественно за счет гиперплазия плаценты (соответственно, 31 (22,8 %) и 2 (6,7 %) случая, $p < 0,001$). Низкая плацентация определялась у каждой пятой пациентки с оперированными яичниками и отсутствовала у беременных без операции на яичниках ($p < 0,001$). По данным Е. В. Буева, у беременных с оперированными яичниками частота плацентарной недостаточности во II-III триместрах достигает соответственно 34 % и 24 % [10].

Концентрация прогестерона во II триместре также, как и в I триместре, имела более низкое значение у беременных с оперированными яичниками, чем у женщин без операций на яичниках ($48,4 \pm 3,8$ нг/мл против $51,7 \pm 1,7$ нг/мл, $p < 0,001$), однако в III триместре данный показатель был равнозначен ($128,3 \pm 14,1$ и $132,1 \pm 7,9$ нг/мл, $p > 0,05$).

Что касается исследования гемостаза, то во II триместре сохранялись значимые расхождения в показателях коагулограммы между пациентками в группах P1 и P2: АЧТВ – $32,9 \pm 2,4$ секунд против $34,3 \pm 1,1$ секунд; уровень фибриногена – $3,4 \pm 0,6$ г/л против $2,9 \pm 0,3$ г/л и РФМК – $3,8 \pm 0,7$ мг% против $3,3 \pm 0,3$ мг% ($p < 0,001$). Кроме того, выявлено значимое снижение активности АТ III и количества тромбоцитов у беременных с оперированными яичниками в сравнении с пациентками без операций на яичниках: $219,9 \pm 41,0 \times 10^9$ /л против $230,8 \pm 23,3 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$) и $91,8 \pm 6,6$ % против $97,6 \pm 4,2$ % ($p < 0,001$).

В III триместре у пациенток с оперированными яичниками, в отличие от женщин без операций на яичниках, значительно чаще беременность осложняется плацентарной недостаточностью (соответственно, 35 (27,6 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,05$), причем, как за счет гиперплазии плаценты (17 (13,4 %) против 1 (3,3 %) соответственно, $p < 0,05$), так и преждевременного созревания плаценты (14 (11,0 %) против 0 (0,0 %), $p < 0,05$).

Угроза преждевременных родов выявлена у каждой пятой беременной основной группы и только у двух пациенток в контрольной группе ($p < 0,05$). Отеки у беременных с оперированными яичниками определяются на 20 % чаще, чем у пациенток без операций на яичниках ($p < 0,05$). Частота преэклампсии у женщин в группе P1 (23 (18,1 %)) была достоверно выше, чем у беременных контрольной группы (2 (6,7 %), $p < 0,05$), что соответствует данным литературы [10, 11, 14, 25].

В показателях коагулограммы в III триместре у беременных в обследуемых группах были отмечены менее значимые различия: уровень фибриногена – $3,8 \pm 0,6$ г/л против $3,6 \pm 0,3$ г/л и РФМК – $4,3 \pm 0,9$ мг% против $3,9 \pm 0,3$ мг% ($p < 0,05$). У беременных с оперированными яичниками, среднее значение количества тромбоцитов и активности АТ III также оставалось значимо ниже, чем у пациенток без операций на яичниках – $213,4 \pm 39,8 \cdot 10^9$ /л против $217,1 \pm 15,9 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$) и $90,5 \pm 6,3$ % против $96,1 \pm 3,6$ % ($p < 0,001$).

Беременность закончилась репродуктивными потерями у 34 (21,1 %) женщин в группе P1, в том числе 9 (5,6 %) случаев – замершая беременность, 17 (10,6 %) – ранний и 8 (5,0 %) – поздний самопроизвольный аборт. Чаще у пациенток с оперированными яичниками, в отличие от женщин без операций на яичниках, роды преждевременные (соответственно, 15 (11,8 %) против 0 (0,0 %), $p < 0,05$) и патологические (72 (56,7 %) против 6 (20,0 %), $p < 0,05$). У каждой второй беременной с оперированными яичниками родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения, тогда как у женщин без операций на яичниках – только в четырех случаях ($p < 0,05$).

Общая кровопотеря в родах у рожениц в группе P1 в 2,3 раза превосходила таковую в группе P2 (соответственно, $357,1 \pm 234,2$ мл против $151,7 \pm 20,7$ мл, $p < 0,05$). Вышеприведенные показатели сопоставимы с литературными данными [1, 11, 14, 25].

Росто-весовые параметры новорожденных у матерей группы P1 были значимо ниже, чем в группе P2: $51,4 \pm 3,5$ см и $53,1 \pm 1,9$ см соответственно, $p < 0,01$ и $3137,8 \pm 596,4$ г против $3378,3 \pm 371,5$ г, $p < 0,05$. Дети 5,5 % рожениц с оперированными в анамнезе яичниками нуждались в реанимационных мероприятиях ($p > 0,05$), и в 15 % случаев были выявлены пороки внутриутробного развития ($p < 0,001$).

Только у рожениц основной группы в послеродовом периоде в трех случаях было выявлено послеродовое кровотечение ($p > 0,05$) и в двух – зафиксирована гематома.

Изучение уровня ГЦ у обследуемых беременных по триместрам распределились следующим образом: в группе P1 в I триместре – $6,9 \pm 2,5$ мкмоль/л, во II – $5,9 \pm 2,3$ мкмоль/л, в III – $4,8 \pm 2,1$ мкмоль/л, в группе P2 – соответственно $4,0 \pm 0,8$ мкмоль/л, $3,4 \pm 0,8$ мкмоль/л и $2,6 \pm 0,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В дальнейшем, был проведен более детальный статистический анализ уровня гомоцистеина в I триместре у беременных с оперированными яичниками в зависимости от акушерского осложнения и получены следующие данные средней концентрации ГЦ: $8,9 \pm 2,7$ мкмоль/л – нарушение в системе маточно-плацентарно-плодового кровотока; $8,3 \pm 2,4$ мкмоль/л – преэклампсия; $9,2 \pm 2,4$ мкмоль/л – синдром задержки роста плода; $8,3 \pm 2,5$ мкмоль/л – угроза абортa в I триместре; $7,3 \pm 2,5$ мкмоль/л – угроза прерывания беременности во II триместре; $6,9 \pm 2,6$ мкмоль/л – угроза преждевременных родов в III триместре; $8,5 \pm 2,7$ мкмоль/л – плацентарная недостаточность во II триместре; $7,1 \pm 0,8$ мкмоль/л – плацентарная недостаточность в III триместре. В контексте исходов беременности средние значения концентрации ГЦ составили: $9,4 \pm 3,1$ мкмоль/л – роды преждевременные; $6,6 \pm 2,5$ мкмоль/л – роды патологические; $10,2 \pm 2,0$ мкмоль/л – ранний самопроизвольный аборт;

$7,8 \pm 1,2$ мкмоль/л – поздний самопроизвольный аборт; $8,9 \pm 1,7$ мкмоль/л – замершая беременность.

В результате корреляционного анализа было определено пороговое значение гомоцистеина в I триместре у беременных с оперированными яичниками, которое составило более 7,8 мкмоль/л. Корреляционный анализ взаимосвязи ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л с развитием акушерских осложнений позволил выявить высокую положительную связь данного показателя с угрозой аборта в I триместре ($\rho = 0,8$, $p < 0,001$), средняя – с угрозой аборта во II триместре ($\rho = 0,6$, $p < 0,01$), слабая – с угрозой преждевременных родов (соответственно, $\rho = 0,3$ и $\rho = 0,1$, $p < 0,05$). Была выявлена высокая корреляционная связь порогового уровня ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л с плацентарной недостаточностью во II триместре ($\rho = 0,7$), СЗРП ($\rho = 0,7$), преэклампсией ($\rho = 0,8$), репродуктивными потерями ($\rho = 0,7$) и ранним самопроизвольным абортом ($\rho = 0,7$) ($p < 0,001$), средняя – с замершей беременностью ($\rho = 0,6$, $p < 0,01$). С другими осложнениями коэффициенты корреляции ρ не превышали 0,2, что указывало на слабую связь между сопоставляемыми показателями.

У каждой третьей беременной с оперированными яичниками (49 (30,4 %)) в I триместре выявлен уровень ГЦ в крови выше 7,8 мкмоль/л, тогда как в контрольной группе данный показатель не превышал порогового значения ($p < 0,001$).

Оценивая полиморфизм генов фолатного цикла в группах, значимые различия выявлены в мутации генов MTHFR C677T и MTHFR A1298C. У 50 (31,1 %) беременных в группе P1 был выявлен полиморфизм гена MTHFR C677T, причем у 27 (16,8 %) пациенток в виде гомозиготной и у 23 (14,3 %) – гетерозиготной формы, тогда как в группе P2 ни у одной из женщин полиморфизма данного гена не отмечалось ($p < 0,001$). Мутация гена MTHFR A1298C определялась чаще у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе, чем у беременных без операций на яичниках (соответственно 51 (31,7 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,01$), преимущественно за счет гетерозиготных состояний (34 (21,1 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,05$). Не выявлено полиморфизма

генов фолатного цикла у 31,1 % беременных группы P1 и у 56,7 % женщин группы P2 ($p < 0,01$).

Были выявлены факторы риска репродуктивных потерь: курение, заболевания мочевыделительной и нервной системы; НМЦ, кольпит; медицинский аборт в анамнезе; резекция яичников, цистэктомия, ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л; мутация генов MTHFR A1298C и MTRR A2756G ($p < 0,01$).

Факторами риска развития угрозы аборта в I триместре у женщин с оперированными яичниками в анамнезе являются: малоподвижный образ жизни; злоупотребление кофе; цистэктомия, аднексэктомия; ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C и MTRR A2756G ($p < 0,01$).

Факторами риска развития угрозы аборта/преждевременных родов во II триместре определены: курение; резекция яичников; ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T и MTRR A2756G ($p < 0,01$).

Факторы риска угрозы преждевременных родов в III триместре: НМЦ, кольпит; резекция яичников в анамнезе; патологические роды; мутации гена MTHFR A1298C ($p < 0,05$).

Факторы риска плацентарной недостаточности во II триместре: курение; злоупотребление кофе; заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы; ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T и MTHFR A1298C ($p < 0,01$). В III триместре: мутация генов MTHFR A1298C и MTRR A2756G ($p < 0,05$).

Факторы риска преэклампсии у женщин с оперированными в анамнезе яичниками: курение; нарушение диеты и малоподвижный образ жизни; заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной системы; НМЦ; ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C и MTR A66G ($p < 0,01$).

Факторы риска СЗРП: курение; нарушение диеты и злоупотребление кофе; заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной системы; кольпит; самопроизвольный аборт в анамнезе; ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C и MTR A66G ($p < 0,05$).

Факторы риска нарушений в системе МППК: курение; нарушение диеты и злоупотребление кофе; заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы; кольпит; резекция яичников; ГЦ > 7,8 мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T и MTHFR A1298C ($p < 0,01$).

Факторы риска патологических родов: заболевания эндокринной и нервной системы; кольпит; цистэктомия; патологические роды в анамнезе; мутация гена MTHFR C677T ($p < 0,05$).

Факторы риска преждевременных родов: курение и нарушение диеты; заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы; медицинский аборт в анамнезе; ГЦ > 7,8 мкмоль/л; мутация генов MTHFR C677T и MTHFR A1298C ($p < 0,05$).

Следует отметить, что практически в каждом акушерском осложнении отрицательное влияние оказывали изменения в гормональном статусе и гемостазиологические нарушения.

На III этапе исследования на основании выявленных факторов риска, а также учитывая взаимосвязь уровня ГЦ с развитием акушерских осложнений, разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий для беременных с оперированными яичниками при уровне ГЦ > 7,8 мкмоль/л, направленный на коррекцию фолатных и гемостазиологических нарушений, гестагенную поддержку.

Рекомендовано: модификация образа жизни и пищевого поведения, прием поливитаминов, антикоагулянтов, антиагрегантов и микронизированного прогестерона. Модификация образа жизни и пищевого поведения предусматривала включение в рацион питания продуктов, содержащих фолиевую кислоту; водный режим (40-50 мл на 1 кг массы тела); физическую активность (аэробные и силовые упражнения, необходимые для поддержания на протяжении беременности хорошей, но не пиковой формы и с минимальным риском нарушения равновесия и травмы плода); отказ от курения и злоупотребления кофе (не более 300 мг в сутки). Рекомендуемый состав поливитаминов включал пиридоксина гидрохлорида – 4 мг, фолиевой кислоты – 5 мг, цианокобаламина –

6 мкг. Антикоагулянты (надропарин кальция в профилактической дозировке, подкожно) пациенткам назначали с момента включения их в исследование на протяжении всей беременности и в течение шести недель послеродового периода. Также с момента включения в исследование и до конца II триместра беременным назначали антиагреганты в виде ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки. В разработанную схему лечебно-профилактических мероприятий у беременных с оперированными яичниками также был включен прием микронизированного прогестерона 400 мг в сутки до 28 недель гестации и 200 мг в сутки – с 28 до 34 недель.

Беременным с уровнем ГЦ в крови в I триместре ниже 7,8 мкмоль/л было рекомендовано: прием ВМК, содержащих 800 мкг фолиевой кислоты; гестагенная поддержка, модификация образа жизни и пищевого поведения.

В контрольной группе проводился мониторинг уровня гормонов крови, ГЦ, оценка системы гемостаза и маточно-плацентарно-плодового кровотока, внутриутробного состояния плода, проведено генетическое обследование фолатных нарушений.

При оценке результатов полиморфизма генов фолатного цикла отмечено, что у беременных в группах E1 и E2, в отличие от группы K, в 2 раза чаще определяется мутация гена MTHFR C677T: 38 (63,3 %) и 34 (59,6 %) против 4 (13,7 %) ($p < 0,001$) и мутация гена MTHFR A1298C: 36 (60,0 %) и 35 (61,4 %) против 3 (10,0 %) соответственно ($p < 0,001$).

При изучении гормонального профиля в клинических группах определено, что в I триместре уровень прогестерона был значимо ниже у пациенток с оперированными яичниками, в отличие от женщин без операции на яичниках ($23,3 \pm 4,5$ и $23,5 \pm 6,0$ нг/мл в группах E1 и E2 против $31,1 \pm 1,9$ нг/мл в группе K, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция была характерна для ХГЧ (в группе E1 и E2 $48551,6 \pm 51921,1$ и $54909,9 \pm 39244,2$ МЕд/л против $129916,7 \pm 37647,6$ МЕд/л – в группе K, $p < 0,001$) и эстрадиола ($783,6 \pm 431,6$ и $806,5 \pm 361,6$ пг/мл в группах E1 E2 против $1693,1 \pm 247,1$ пг/мл в группе K, $p < 0,001$).

Однако во II триместре беременности наиболее низкий уровень прогестерона был отмечен в группе E2, где лечение проводилось согласно регламентирующим документам Министерства здравоохранения ($46,2 \pm 5,5$ нг/мл), чем в группе E1 ($49,7 \pm 2,3$ нг/мл) и в группе K ($51,3 \pm 1,9$ нг/мл, $p_{E1-K} < 0,01$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$), т.е. уровень прогестерона в группе E1 выше чем в E2, но ниже чем в группе K.

В III триместре у пациенток группы E2 сохранялся пониженный уровень прогестерона ($119,4 \pm 15,5$ нг/мл $p < 0,001$), тогда как под влиянием разработанной схемы у беременных группы E1 концентрация прогестерона соответствовала показателям контрольной группы (соответственно $128,1 \pm 8,1$ и $130,8 \pm 7,1$ нг/мл, $p > 0,01$).

Что касается содержания ГЦ в крови у обследуемых беременных женщин, который в течение I триместра был значимо выше в группах E1 и E2, в отличие от группы K ($9,9 \pm 1,6$ и $9,9 \pm 1,8$ мкмоль/л против $4,4 \pm 0,7$ мкмоль/л, $p < 0,001$), то во II триместре под влиянием разработанной схемы его концентрация в группе E1 значимо изменилась в сторону снижения ($6,1 \pm 0,8$ мкмоль/л против $8,4 \pm 2,0$ мкмоль/л в группе E2, $p < 0,001$), хотя и превышала в полтора раза показатель в группе K ($3,9 \pm 0,7$ мкмоль/л, $p < 0,01$). В III триместре сохранялась тенденция к нормализации уровня ГЦ в группе E1 ($4,7 \pm 0,9$ мкмоль/л против $2,8 \pm 0,6$ мкмоль/л в группе K, $p < 0,01$), тогда как в группе E2 данный показатель более чем вдвое превышал нормальное значение ($6,5 \pm 1,8$ мкмоль/л, $p < 0,001$).

Анализ исходных показателей гемостаза в I триместре показал, что в группах E1 и E2 по сравнению с группой K был значимо ниже активность АТ III ($90,2 \pm 8,6$ и $90,7 \pm 7,7$ % против $94,8 \pm 3,8$ %, $p < 0,01$) и уровня тромбоцитов ($203,9 \pm 23,4$ и $206,2 \pm 23,9 \times 10^9$ /л против $229,2 \pm 28,3 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$).

Во II триместре активность АТ III в группе E1 была достоверно выше показателя в группе E2 ($92,8 \pm 5,4$ против $86,3 \pm 8,1$ %, $p < 0,001$), но не достигала его в группе K ($96,8 \pm 3,6$ %, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении показателя тромбоцитов (в группе E1 – $215,9 \pm 24,1 \times 10^9$ /л; в группе

E2 – $197,4 \pm 25,9 \times 10^9/\text{л}$; в группе К – $224,8 \pm 24,8 \times 10^9/\text{л}$, $p_{E1-K} > 0,05$; $p_{E2-K} < 0,001$, $p_{E1-E2} < 0,001$). По данным коагулограммы, в группе E1 в сравнении с группой E2 несколько снизились, но не достигали показателей в группе К уровни фибриногена ($3,3 \pm 0,4$ и $3,7 \pm 0,7$ г/л против $2,9 \pm 0,3$ г/л) и РФМК ($3,7 \pm 0,5$ и $4,2 \pm 0,7$ мг% против $3,3 \pm 0,3$ мг%). Длительность АЧТВ была наиболее короткой в группе E2, тогда как в группе E1 она приближалась к показателю в группе К.

В III триместре отмечена нормализация активности АТ III у беременных группы E1 ($97,9 \pm 4,3$ % против $97,1 \pm 3,8$ % в группе К, $p > 0,05$), тогда как в группе E2 этот показатель оставался существенно сниженным ($86,9 \pm 7,7$ %, $p < 0,001$). Концентрация тромбоцитов под влиянием разработанной схемы также имела стойкую тенденцию к нормализации в группе E1 ($208,4 \pm 20,8 \times 10^9/\text{л}$ и $214,2 \pm 14,5 \times 10^9/\text{л}$ в группе К, $p > 0,05$), а в группе E2, где применяли стандартную схему, этот показатель практически не изменился ($194,2 \pm 21,3 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). Что касается фибриногена, то его уровень был сопоставим между группами E1 и К ($3,7 \pm 0,5$ г/л и $3,6 \pm 0,3$ г/л), а в РФМК выявлены некоторые отличия ($4,2 \pm 0,5$ мг% и $3,9 \pm 0,2$ мг%). Показатель АЧТВ в сравниваемых группах был равнозначным.

Оценивая особенности гестации у пациенток сравниваемых групп, следует отметить, что в I триместре, в начале исследования у пациенток в группе E2, в отличие от групп E1 и К, чаще зафиксирована угроза аборта (34 (59,6 %) против 17 (28,3 %) и 6 (20,0 %), $p < 0,001$).

Во II триместре гестационного периода у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе и повышенным уровнем ГЦ сохранялась угроза прерывания беременности, однако в группе E1 в 2 раза реже, чем в группе E2 выявлялась угроза позднего аборта (14 (25,5 %) и 19 (52,8 %), $p < 0,05$) и преждевременных родов (соответственно, 11 (20,8 %) и 13 (44,8 %), $p < 0,05$), в группе К это были единичные случаи (соответственно 2 (6,7 %) и 1 (3,3 %)). Благодаря применению разработанной схемы лечения частота плацентарной недостаточности у беременных в группе E1 была вдвое меньше, чем в группе E2, хотя и существенно превосходила показатель в группе К (13 (23,5 %) и 18 (50,0 %)).

против 1 (3,3 %), $p_{E1,2-K} < 0,001$; $p_{E1-E2} < 0,01$), а нарушение в системе МППК определялось только у беременных группы E2 – 4 (11,1 %, $p < 0,05$).

В III триместре аномалии расположения плаценты в группе E2 определялись в 7 раз чаще, чем в группе E1 (2 (6,9 %) и 1 (1,9 %), $p < 0,05$), а угроза преждевременных родов – в 3,6 раза чаще (10 (34,5 %) и 5 (9,4 %), $p < 0,01$) при отсутствии данных осложнений в группе K. Также у пациенток группы E2, где применяли стандартную схему лечения, по сравнению с группой E1, пациенткам которой была предложена разработанная схема, в 2 раза чаще выявлялась анемия ($p < 0,05$), втрое чаще – преэклампсия (15 (51,7 %) и 9 (17,0 %), $p < 0,01$) и плацентарная недостаточность (11 (37,9 %) и 7 (13,2 %), $p < 0,05$), в 5 раз чаще – нарушение в системе МППК (9 (31,0 %) и 3 (5,7 %), $p < 0,01$), в 7 раз чаще – СЗРП (8 (27,6 %) и 2 (3,8 %), $p < 0,01$), что также свидетельствовало об эффективности комплексного подхода к ведению беременности у пациенток с оперированными яичниками и повышенным уровнем гомоцистеина.

Вышеприведенные показатели гормонального статуса, системы гемостаза, уровня ГЦ и полиморфизма генов фолатного цикла в сравниваемых группах свидетельствовали об эффективности разработанной схемы лечебно-профилактических мероприятий в ведении беременных с оперированными яичниками, в отличие от показателей, полученных в результате схемы ведения пациенток, основанной на регламентирующих документах.

У всех пациенток в группе K и у подавляющего большинства женщин в группе E1 беременность завершилась родами (соответственно 30 (100,0%) и 53 (88,3 %), $p > 0,05$), тогда как в группе E2 – лишь у каждой второй (29 (50,9 %), $p < 0,001$). В целом, анализируя исходы гестации в сравниваемых группах, можно отметить, что в группе E2, в отличие от E1 показатели частоты ранних самопроизвольных абортов и замершей беременности в 4 раза выше ($p < 0,01$), а показатель поздних самопроизвольных абортов в 6 раз выше ($p < 0,05$). Также в группе E2 роды осложнялись слабостью родовой деятельности в 4 раза чаще ($p < 0,01$), а дистрессом плода – в 7 раз чаще ($p < 0,01$).

У родильниц группы E2 в отличие от группы E1 роды произошли преждевременно в 6 раз чаще, и в 2 раза чаще имели патологический характер. У каждой второй родильницы в группе E2 роды завершились операцией кесарева сечения (17 (58,6 %)) и вдвое реже – в группе E1 (14 (26,4 %)), $p < 0,01$). Только в группе E2 наблюдалось послеродовое кровотечение (3 (10,3 %)), при этом общая кровопотеря в родах составила $420,7 \pm 180,5$ мл (в группе E1 – $254,3 \pm 154,3$ мл и $146,7 \pm 22,5$ мл – в группе K, $p_{E1,2-K} < 0,001$; $p_{E1-E2} < 0,001$). Однако если анализировать данный показатель при самостоятельных родах, то в группе E1 ($166,1 \pm 48,5$ мл) он не отличался от такового в группе K, тогда как в группе E2 он превосходил его в полтора раза ($229,2 \pm 75,3$ мл, $p < 0,01$).

Таким образом, в результате анализа исходов беременности, течения родов и послеродового периода в обследуемых группах отмечено, что у беременных, которым была предложена разработанная схема лечебно-диагностических мероприятий, в отличие от группы пациенток, которых вели согласно приказам Министерства здравоохранения, в 4 раза снижена частота ранних самопроизвольных аборт и замерших беременностей, в 6 раз снижена частота поздних самопроизвольных аборт, в 6 раз преждевременных и в 2 раза – патологических родов. Установлено, что у женщин, которым была предложена разработанная схема лечебно-диагностических мероприятий, рождались дети с более высокими росто-весовыми показателями и оценкой по шкале Апгар.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлен новый подход к решению актуальной проблемы снижения частоты акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками, в анамнезе по поводу доброкачественных опухолей яичников / опухолевидных образований яичников (ДОЯ/ООЯ), путем разработанного алгоритма диагностических (определение уровня гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла, оценка гормональных и гемостазиологических показателей) и лечебно-профилактических (с учетом выявленных факторов риска) мероприятий.

1. Установлено, что у беременных женщин, в анамнезе с оперативным лечением на яичниках по поводу ДОЯ/ООЯ, в отличие от консервативного подхода, значимо чаще гестационный период осложняется невынашиванием (18,9 %) и угрозой прерывания беременности (36,8 %), плацентарной недостаточностью (27,4 %), преэклампсией (30,5 %), преждевременными (19,5 %) и патологическими (58,4 %) родами, $p < 0,05$.

2. Доказано, что у беременных после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, в отличие от пациенток в группе контроля, в I триместре определяется функциональная недостаточность яичников в виде гормонального дисбаланса, за счет значимо низкого уровня прогестерона ($27,4 \pm 5,7$ против $31,5 \pm 1,9$ нг/мл, $p < 0,001$), хорионического гонадотропина человека ($96482,4 \pm 55236,1$ против $134593,3 \pm 39684,4$ МЕд/л, $p < 0,001$), эстрадиола ($1169,4 \pm 503,7$ против $1693,1 \pm 247,1$ пг/мл, $p < 0,001$).

3. Выявлены более высокие показатели уровня гомоцистеина в сыворотке крови у пациенток после оперативного вмешательства по поводу ДОЯ/ООЯ, в сравнение со здоровыми беременными: $6,9 \pm 2,5$; $5,9 \pm 2,3$; $4,8 \pm 2,1$ мкмоль/л против $4,0 \pm 0,8$; $3,4 \pm 0,8$; $2,6 \pm 0,6$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$. Наиболее частыми ферментными дефектами фолатного обмена явились мутации в генах MTHFR C677T (18,6 %) и MTHFR A1298C (20,5 %), участвующие в развитии гипергомоцистеинемии.

4. Установлено, что у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, в течение гестационного периода отмечаются гемостазиологические изменения в сторону гиперкоагуляционного процесса за счет повышения фибриногена и РФМК на протяжении беременности, а также снижения активности АТ III во II и III триместре ($91,8 \pm 6,6$ и $90,5 \pm 6,3$ %).

5. Основными факторами риска развития акушерских осложнений у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ выделены: хирургическое вмешательство на яичниках в анамнезе ($p < 0,01$), наличие вредных привычек ($p < 0,05$), отягощенный соматический анамнез ($p < 0,05$), полиморфизм генов фолатного цикла ($p < 0,01$), уровень гомоцистеина выше $7,8$ мкмоль/л в I триместре ($p < 0,001$).

6. Доказано, что разработанная схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту акушерских осложнений, у беременных после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе: угрозы прерывания в первой половине беременности, анемии, плацентарной недостаточности (в 2 раза, $p < 0,05$), преэклампсии и угрозы преждевременных родов (в 3 раза, $p < 0,05$), нарушений в системе маточно-плацентарно-плодового кровотока (в 5 раз, $p < 0,05$), синдрома задержки роста плода (в 7 раз, $p < 0,05$). Также, в 4 раза отмечено снижение частоты невынашивания беременности, в 6 раз преждевременных и в 2 раза патологических родов ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включить пациенток с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, в группу высокого риска по развитию акушерских осложнений: невынашивания и угрозы прерывания беременности в разные сроки гестации, плацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушений в системе МППК, преждевременных и патологических роды.

2. Назначать гестагенную поддержку с малого срока беременности пациенткам после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, учитывая значимое влияние уровня прогестерона в I триместре на развитие гестационных осложнений.

3. Женщинам после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, оценивать в I триместре беременности уровень ГЦ в крови, а также, в случае превышения его порогового значения, полиморфизм генов фолатного цикла.

4. Всем беременным с оперированными яичниками, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, рекомендована модификация образа жизни и пищевого поведения, прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолаты (800 мкг).

5. При выявлении у беременных после оперативного лечения, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе уровня ГЦ выше 7,8 мкмоль/л, рекомендован прием поливитаминов (пиридоксина гидрохлорид – 4 мг, фолиевая кислота – 5 мг, цианокобаламин – 6 мкг; в течение гестации), антикоагулянтов (в профилактической дозировке, подкожно в течение всей беременности и 6 недель после родов) и антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – 75 мг в сутки до конца II триместра).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ III – Антитромбин III

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

ВМК – Витаминно-минеральные комплексы

ГЦ – Гомоцистеин

ДГЭА-с – Дегидроэпиандростерон-сульфат

ДИ – Доверительный интервал

ДОЯ/ООЯ – Доброкачественные опухоли яичников /
опухолевидные образования яичников

ДРЦОМД – ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

ИМТ – Индекс массы тела

МППК – Маточно-плацентарно-плодовый кровоток

НМЦ – Нарушение менструального цикла

ПВ – Протромбиновое время

ПИ – Протромбиновый индекс

ПН – Плацентарная недостаточность

ПР – Преждевременные роды

ПЭ – Преэклампсия

РФМК – Растворимый комплекс мономеров фибрина

СЗРП – Синдром задержки роста плода

СПКЯ – Синдром поликистозных яичников

ТВ – Тромбиновое время

ХГЧ – Хорионический гонадотропин человека

МТНFR – Метилентетрагидрофолатредуктаза

МTRR – Метионин синтаза редуктаза

MTR – Метионин синтаза

OR – Оценка шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасымова, Д. М. Овариальный резерв и фертильность после urgentных операций на яичниках [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 05.12.2018 г. / Гасымова Джамала Машкюр-кызы; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2018. – 27 с.
2. Овариальный резерв в urgentной гинекологии – оценка и методы сохранения [Текст] / Д. М. Гасымова [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2015. – № 4. – С. 62–64.
3. Малачинская, М. Й. Функциональное состояние яичников после лапароскопических вмешательств [Текст] / М. Й. Малачинская // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 158–159.
4. Блесманович, А. Е. СПКЯ: классика и современные нюансы [Текст] / А. Е. Блесманович, Ю. А. Петров, А. Г. Алехина // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. – 2018. – Vol. 20, № 4. – С. 34.
5. Острые заболевания придатков матки: проблемы и перспективы [Текст] / К. А. Тонян [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 37–45.
6. Пограничные опухоли яичников [Текст] / И. Ю. Давыдова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 92–104.
7. Lind, T. Послеоперационное снижение АМГ не связано со снижением фертильности в течение двух лет после операции по поводу кист яичников [Текст] / T. Lind [et al.] // Здоровье женщины. – 2016. – № 7 (113). – С. 147–151.
8. Santulli, P. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility [Text] / P. Santulli [et al]. – 2016. – Vol. 31, №8. – P. 1765–1675.
9. Цурканенко, А. Д. Гормональная регуляция системы мать-плацента-плод у женщин, которые до беременности перенесли операцию на яичниках [Текст] / А. Д. Цуканенко // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 30–32.

10. Буев, Ю. Е. Оптимизация ведения беременности с доброкачественными опухолями яичников [Текст]: дис. канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 11 июня 2012 г. / Буев Юрий Евгеньевич; ГОУВПО «Башкирский государственный медицинский университет». – Уфа, 2012. – 121 с.
11. Сонографические особенности фетоплацентарного комплекса беременных, перенесших органосохраняющие операции на яичниках [Текст] / В. О. Катюшина [и др.] // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сборник научных трудов, посвященный 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 35–37.
12. Состояние новорожденных от матерей, перенесших комплексное лечение по поводу новообразований яичников [Текст] / В. О. Катюшина [и др.] // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сборник научных трудов, посвященный 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 37–40.
13. Течение беременности и родов у женщин с новообразованиями яичниками в анамнезе [Текст] / В. О. Катюшина [и др.] // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сборник научных трудов, посвященный 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 40–43.
14. Кравченко, Т. Г. Профилактика осложнений беременности у женщин, оперированных по поводу апоплексии яичника [Текст]: дис. канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 26 марта 2015 г. / Кравченко Тамара Геннадиевна; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2015. – 118 с.
15. Хайрутдинова, М. Р. Вопросы ведения пациентов с овариальными образованиями [Текст] / М. Р. Хайрутдинова, Л. Д. Эгамбердиева // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – Т. 1, № 4 (89). – С. 191–196.

16. Особенности тактики ведения больных с функциональными кистами яичников в условиях стационара экстренной медицинской помощи [Текст] / С. В. Стулова [и др.] // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, г. Белгород, 30 июня 2014 г. – Белгород: Издательский дом "Белгород", 2014. – С. 133–136.
17. Акобирова, С. А. Сравнительная эффективность хирургического лечения опухолевидных образований яичников различными доступами [Текст] / С. А. Акобирова // Доклады академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – Т. 57, № 5. – С. 413–417.
18. Вартамян, С. Л. Состояние репродуктивной системы и овариального резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (отдаленные результаты) [Текст] / С. Л. Вартамян, Э. И. Бабаева // Вестник РУДН. – 2016. – № 2. – С. 138–141.
19. Эндометриоидные кисты яичников и фертильность: дискуссионные аспекты [Текст] / Е. Д. Дубининская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 27–35.
20. Современные принципы лечения доброкачественных и пограничных опухолей яичников и возможности профилактики их рецидивов (Обзор литературы) [Текст] / А. А. Суханова [и др.] // Здоровье женщины. – 2016. – № 4 (110). – С. 56–60.
21. Суханова, Г. А. Применение гликозаминогликанов в акушерской практике для коррекции эндотелиальной дисфункции [Текст] / Г. А. Суханова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 20–25.
22. Хамзин, И. З. Органосохраняющие операции у пациенток с доброкачественными образованиями яичников. Состояние овариального резерва при использовании современных методов гемостаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 29.10.2018 г. / Хамзин Ильдар Закирович; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва, 2018. – 188 с.

23. Интраовариальное использование лигатурного гемостаза при органосохраняющих операциях на яичниках. Овариальный резерв [Текст] / А. А. Соломатина [и др.] // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 32–37.
24. Соломатина, А. А. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках [Текст] / А. А. Соломатина, И. З. Хамзин, М. Ю. Тюменцева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6, № 4. – С. 45–51.
25. Кавтеладзе, Е. В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций [Текст]: дис.... канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 21.08.2014 г. / Кавтеладзе Елена Варламовна; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2014. – 144 с.
26. Гасимова, Д. М. Овариальный резерв после urgentных гинекологических операций у женщин с осложнениями доброкачественных и опухолеподобных образований яичников [Текст] / Д. М. Гасимова, Н. Н. Рухляда // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2.– С. 27–32.
27. Патоморфологические изменения в яичниковой ткани после воздействия высокочастотных энергий [Текст] / Д. С. Титов [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 5 (48). – С. 10–12.
28. Хирургическое лечение беременных с доброкачественными опухолями яичников [Текст] / Л. С. Логутова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 392–395.
29. Макарчук, О. М. Клінічний досвід застосування різноманітних підходів до комплексної та превентивної терапії функціональних кіст яєчників [Текст] / О. М. Макарчук, Н. І. Матвійків // Здоровье женщины. – 2015. – № 9 (105). – С. 25–28.
30. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака [Текст]: клинические рекомендации (протокол лечения): от 04.02.2018. – Москва, 2018. – 52 с.

31. Апоплексия яичников и ее влияние на репродуктивное здоровье [Текст] / Н. А. Жаркин [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Вып. 1 (53). – С. 10–14.
32. Верховникова, Л. В. Лапароскопический доступ в лечении больных с пограничными опухолями яичников [Текст] / Л. В. Верховникова, В. О. Катюшина, А. И. Федосеева // Новые технологии в онкологии: сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – Москва, 2014. – С. 21–22.
33. Оебаджи, С. Профилактика осложнений после лапароскопических гинекологических операций [Текст] / С. Оебаджи // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 54–58.
34. Лашкул, О. С. Сравнительная оценка двух методов ведения периоперационного периода после лапароскопических операций на придатках матки [Текст] / О. С. Лашкул, Н. С. Луценко // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т.19, № 5 (104). – С. 609–612.
35. Сабанчиева, Д. Х. Клинико-статический анализ отдаленных результатов и качество жизни женщин после функционально-щадящих гинекологических операций [Текст]: дис.... канд. мед. наук: 14.01.01; 14.02.03: 19.03.2015 г. / Сабанчиева Джульетта Хатизовна; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2015. – 190 с.
36. Laparoscopic single-site for benign ovarian cystectomies [Text] / M. A. Bedaiwy [et al.] // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2015. – Vol. 79. – P. 179–183.
37. Guidelines for post-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II [Text] / G. Nelson [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2016. – Vol. 140, № 2. – P. 323–332.
38. Лысенко, О. В. Последствия оперативных вмешательств в гинекологии – репродуктивная функция молодых женщин? [Текст] / О. В. Лысенко, Т. А. Рождественская // Охрана материнства и детства. – 2018. – № 1 (31). – С. 9–11.

39. Послеоперационное репродуктивное здоровье женщин с субтотальной овариэктомией [Текст] / А. А. Аскеров [и др.] // Медицина Кыргызстана. – 2017. – № 1. – С. 37–40.
40. Елисеенко Л. Н. Использование современных статистических методов для оценки овариального резерва у пациентов с эндометриодными кистами яичников после лапароскопических операций [Текст] / Л. Н. Елисеенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 71-ой научной сессии сотрудников университета. Витебский государственный медицинский университет. – Витебск, 2016. – С. 176–178.
41. Чабан О. В. Влияние плазменной и электрохирургической энергий на овариальный резерв у больных с эндометриодными кистами яичников [Текст]: дис.... канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 08.12.2014 г. / Чабан Ольга Васильевна; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 2014. – 120 с.
42. Соснова, Е. А. Изменения функционального состояния яичников у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих хирургических вмешательств на органах малого таза [Текст] / Е. А. Соснова, У. Р. Гасымова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – № 2. – С. 32–36.
43. Кузьмина, Н. С. Опыт интраоперационного использования гемостатических матриц с целью сохранения овариального резерва у больных с эндометриомами и бесплодием [Текст] / Н. С. Кузьмина // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 3. – С. 54–57.
44. Fertility outcomes after ablation using plasma energy versus cystectomy in infertile women with ovarian endometrioma: a multicentric comparative study [Text] / O. Mircea [et al.] // Invasive Gynecol. – 2016. – Vol. 23, N 7. – P. 1138–1145.
45. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT [Text] / L. Muzii [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 339–344.

46. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial [Text] / Z. Asgari [et al.] // *Gynecol Obstet.* – 2016. – Vol. 293, № 5. – P. 1015–1022.
47. Аллиярова, С. Т. Состояние яичников после оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста [Текст] / С. Т. Аллиярова, Д. А. Суkenова, К. С. Нуржанова // *Вестник КазНМУ.* – 2014. – № 3. – С. 65–69.
48. Современные возможности профилактики лечения спаечной болезни органов малого таза у послеоперационных гинекологических пациентов [Текст] / А. Н. Коваленко [и др.] // *Университетская медицина Урала.* – 2016. – № 1. – С. 56–58.
49. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников [Текст] / А. А. Позднякова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 7. – С. 26–32.
50. Влияние хирургического лечения эндометриoidных кист яичников на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Е. С. Филиппова [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2018. – № 4. – С. 71–80.
51. Госсен, В. А. Предикторы снижения овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста: дис.... канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 15 мая 2015 г. / Госсен Валерия Александровна; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2015. – 161 с.
52. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study [Text] / A. Saito [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 72. doi: 10.1186/s12958-016-0210-9.
53. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment and oocyte quality in women with endometriosis [Text] / P. T. Bound [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, N 1. – P. 151–159.

54. The effect of bipolar electrocoagulation during ovarian cystectomy on ovarian reserve: a systematic review [Text] / V. Pergialiotis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 5. – P. 620–628.
55. Анненкова, Е. И. Версии и контраверсии лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием [Текст] / Е. И. Анненкова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 97–104.
56. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility [Text] / P. Santulli [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, N 8. – P. 1765–1775.
57. Laparoscopic surgery for endometriosis [Text] / J. M. Duffy [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 4. – CD011031.
58. ESHRE guideline: management of women with endometriosis [Text] / G. A. Dunselman [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 400–412.
59. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. Muzii [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29. – P. 2190–2198.
60. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas [Text] / S. Alborzi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101, N 2. – P. 427–434.
61. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review [Text] / J. Brink Laursen [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96. – P. 727–735.
62. Infertility associated with ovarian endometriomas: surgery or in-vitro fertilization? [Text] / L. Muzii [et al.] // *J. In Vitro Fertilization.* – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. 1–3.
63. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis [Text] / J. Boujenah [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96, N 6. – P. 702–706.

64. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study [Text] / J. A. Garcia-Velasco [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol. 31, N 5. – P. 647–654.
65. Evans, M. B. Fertility and endometriosis [Text] / M. B. Evans, A. H. Decherney // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 60, N 3. – P. 497–502.
66. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Yang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol. 31. – P. 9–19.
67. Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study [Text] / S. K. Kwon [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101. – P. 435–441.
68. AMH reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and preoperative AMH levels [Text] / T. Lind [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Vol. 94. – P. 183–190.
69. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate [Text] / M. Moscarini [et al.] // *Arch GynecolObstet.* – 2014. – Vol. 290. – P. 163–167.
70. Surgery for endometriosis associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? [Text] / B. Rizk [et al.] // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2015. – № 7. – P. 109–118.
71. Исмаилова, М. К. Влияние оперативного лечения яичников на результаты индукции суперовуляции в программе вспомогательных репродуктивных технологий. [Текст] / М. К. Исмаилова, Ю. Д. Мехдиева // *РМЖ.* – 2014. – № 1. – С. 25–26.
72. Пузий, А. Н. Особенности клинической характеристики пациенток с операциями на яичниках в анамнезе и бесплодием [Текст] / А. Н. Пузий // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2015. – № 4 (40). – С. 70–75.
73. Продан, Т. А. Особливості кровопостачання ендометрія у пацієнок із безпліддям внаслідок зниженого оваріального резерву [Текст] / Т. А. Продан // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2018. – № 2. – С. 72–76.
74. Новикова, Е. Г. Органосохраняющее лечение больных с пограничными опухолями яичников [Текст] / Е. Г. Новикова, А. С. Шевчук // *Вопросы онкологии.* – 2014. – № 3 (60). – С. 267–273.

75. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века: рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения [Текст]: информационное письмо / К. В. Войташевский [и др.]; под ред. В. Е. Радзинского. – Москва: Медиабюро Статус презенс, сор. 2015. – 24 с.
76. Ведение пациенток с эндометриозом с позиций мировых и отечественных клинических рекомендаций [Текст] / М. Б. Хамошина [и др.] // StatusPraesens. – 2014. – № 2 (19). – С. 53–58.
77. Функциональное состояние яичников после цистэктомии и абляции у больных с эндометриозами [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии; 2–5 июня 2014 г. – Москва, 2014. – С. 175–176.
78. Профилактика и лечение спаечного процесса после оперативного лечения апоплексии яичника [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 36–42.
79. Спаечная болезнь в гинекологии: новые аспекты патогенеза [Текст] / А. С. Гаспаров [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (115). – С. 38–44.
80. К вопросу о профилактике спайкообразования при оперативных вмешательствах на органах малого таза [Текст] / И. В. Савельева [и др.] // РМЖ. – 2015. – № 20. – С. 1233–1237.
81. Бугаевский, К. А. Практические аспекты физической реабилитации при апоплексии яичника [Текст] / К. А. Бугаевский // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии / отв. ред. В. В. Криштоп. – Иваново, 2015. – С. 203–205.

82. Курлович, И. В. Наследственные тромбофилии и беременность: диагностика и тромбопрофилактика [Текст] / И. В. Курлович, Л. Ф. Можейко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси. – 2018. – № 5. – С. 3–7.
83. Коррекция фолатного статуса – проблемы и перспективы в Российской Федерации [Текст] / И. К. Камилова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 120–128.
84. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции [Текст] / В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 38–48.
85. Кобчикова, А. В. Исследование уровня гомоцистеина и показателей наследственной тромбофилии у беременных с гестозом [Текст] / А. В. Кобчикова, А. В. Арутюнян, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 21–26.
86. Серов, В. Н. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностики и лечении [Текст] / В. Н. Серов, В. М. Сидельникова, Е. В. Жарков // Журнал РОАГ. – 2008. – № 3. – С. 28–41.
87. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и уровня гомоцистеина на разных сроках физиологической беременности [Текст] / А. П. Момот [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3 (59). – С. 53–66.
88. Подзолкова, Н. М. Гипергомоцистеинемия: миф или скрытая угроза? [Текст] / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова // Гинекология. Эндокринология. – 2014. – № 1. – С. 7–14.
89. Ларина, Т. Н. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) [Текст] / Т. Н. Ларина, С. В. Супрун // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 113–120.
90. Пустотина, О. А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности [Текст] / О. А. Пустотина // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 92–99.

91. Пустотина, О. А. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. [Текст] / О. А. Пустотина, А. Э. Ахмедова // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 56–61.
92. Пустотина, О. А. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. [Текст] / О. А. Пустотина, А. Э. Ахмедова // Медицинский совет. – 2016. – № 4. – С. 130–136.
93. Пустотина, О. А. Она важнее, чем считали раньше [Текст] / О. А. Пустотина, О. Д. Руднева, О. А. Катаева // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 4 (27). – С. 57–65.
94. Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина [Текст] / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 27–32.
95. Озолия, Л. А. Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода [Текст] / Л. И. Озолия, И. А. Лапина // Гинекология. – 2014. – № 2. – С. 57–61.
96. Озолия, Л. А. Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция [Текст] / Л. И. Озолия // Вестник РГМУ. – 2010. – № 4. – С. 46–49.
97. Беспалова, О. Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты [Текст] / О. Н. Беспалова // Журналь акушерства и женскихъ болезней. – 2015. – Т. LXIV, № 6. – С. 22–30.
98. Венцовский, Б. М. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов [Текст] / Б. М. Венцовский, А. С. Загородняя, С. С. Леуш // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 8–15.
99. Пасман, Н. М. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [Текст] / Н. М. Пасман, О. В. Чуманова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 29–34.
100. Бабаджанов, Н. Д. Врожденные пороки развития: факторы, влияющие на их формирование и методы их профилактики [Текст] / Н. Д. Бабаджанов,

М. Т. Бейшеева, Р. А. Закирова // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. – 2016. – № 2. – С. 52–54.

101. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации [Текст] / О. А. Громова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 27–34.

102. Дикке, Г. Б. Профилактика фолат-чувствительных аномалий плода у женщин с высоким риском [Текст] / Г. Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 15. – С. 1096–1100.

103. Донников, А. Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты [Текст] / А. Е. Донников // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 17 (280). – С. 13–19.

104. Коханова, Д. А. Применение препаратов фолиевой кислоты для предотвращения дефектов развития нервной трубки плода [Текст] / Л. А. Коханова, Е. А. Дубова, А. Р. Кувакова // Новая наука: Опыт, традиции, инновации. – 2017. – № 13 (123). – С. 57–60.

105. Муминова, К. Т. Витаминно-минеральные комплексы и беременность: известные факты и доказательные данные [Текст] / К. Т. Муминова // Медицинский совет. – 2016. – № 12. – С. 24–33.

106. Тапильская, Н. И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции [Текст] / Н. И. Тапильская // Consilium Medicum Ukraina. Гинекология. – 2013. – № 3. – С. 70–74.

107. Газиева, И. А. Роль нарушений гормональной и сосудистой регуляции в генезе ранних репродуктивных потерь [Текст] / И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. LXIII, № 4. – С. 22–33.

108. Тютюнник, В. Л. Применение фолиевой кислоты в составе комплексных витаминно-минеральных препаратов с целью профилактики осложнений беременности [Текст] / В. Л. Тютюнник, Т. А. Курчакова, О. И. Михайлова // РМЖ. – 2015. – № 20. – С. 1205–1208.

109. Прегравидарная подготовка [Текст]: клинический протокол / В. Е. Радзинский [и др.]. – Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2016. – 80 с.
110. Радзинский, В. Е. Только самое необходимое! [Текст] / В. Е. Радзинский, Ю. А. Бриль, С. А. Маклецова // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – № 6. – С. 111–116.
111. Взаимосвязь физиологических изменений уровня гомоцистеина и его метаболитов со сдвигами в гормональном статусе у женщин второй половины неосложненной беременности [Текст] / Т. В. Янушко [и др.] // Вестник ГрГМУ. – 2008. – № 4. – С. 58–61.
112. Чечуга, С. Б. Патогенетическая терапия невынашивания у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью [Текст] / С. Б. Чечуга, Е. А. Ночвина, С. Г. Абдала // Здоровье женщины. – 2012. – № 5 (71) – С. 80–85.
113. Гугуева, А. В. Генетические полиморфизмы как фактор риска развития осложнений в системе мать-плацента-плод. [Текст] / А. В. Гугуева, И. О. Буштырева, В. В. Чернавский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 2. – С. 34–38.
114. Особенности прегравидарной подготовки и профилактики репродуктивных потерь при нарушениях фолатного метаболизма [Текст] / А. М. Щелочков [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 59–63.
115. Дука, Ю. М. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок із невиношуванням вагітності залежно від маси тіла [Текст] / Ю. М. Дука // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – № 4 (42). – С. 68–73.
116. Bailey, R. L. The epidemiology of global micronutrient deficiencies [Text] / R. L. Bailey, K. P. Jr. West, R. E. Black // Ann. Nutr. Metab. – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 22–33.
117. Effects of multimicronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] W.P. Lu [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – e88496.

118. Global burden of neural tube defects, risk factors, and prevention [Text] / A. L. Flores [et al.] // *Ind. J. Commun. Health.* – 2014. – Vol. 26, N 1. – P. 3–5.
119. Maternal folic acid supplementation trends 2009–2013 [Text] / A. McKeating [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Vol. 94, N 7. – P. 727–733.
120. Friberg, A. K. Periconceptional folic acid prophylaxis and neural tube defects [Text] / A. K. Friberg, F. S. Jorgensen // *Ugeskr. Laeger.* – 2015. – Vol. 177, N 11. – P. 10140533.
121. Костькина, Я. М. Профилактика перинатальной патологии и осложнений беременности у женщин с гипергомоцистеинемией [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01; защищена 18.03.2013 г. / Костькина Яна Михайловна; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2013. – 18 с.
122. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance training: facilitator's guide [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 162 p.
123. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 48 p.
124. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects [Text] / L. M. De-Regil [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 12. – CD007950.
125. Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies [Text] / C. M. Marchetta [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 2663–2686.
126. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis [Text] / V. A. Hodgetts [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122. – P. 478–490.
127. Epidemiology of congenital anomalies of the central nervous system in children in Enugu, Nigeria: a retrospective study [Text] / C. B. Eke [et al.] // *Ann. Afr. Med.* – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 126–132.

128. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy [Text] / P. J. Peña-Rosas [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 7. – CD009997.
129. Folic Acid Supplementation: an Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Text] / M. Viswanathan [et al.]. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. – Report No.: 14-05214-EF-1. – 183 p.
130. Mahmood, L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency [Text] / L. Mahmood // *J. Health Res. Rev.* – 2014. – Vol. 1, N 1. – P. 5–9.
131. Hyperhomocysteinemia in recurrent pregnancy loss and the effect of folic acid and vitamin b12 on homocysteine levels: a prospective analysis [Text] / I. Mukhopadhyay [et al.] // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 2258–2261.
132. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies [Text] / R. D. Wilson [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 534–552.
133. Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 44 p.
134. Folic Acid Supplementation. Obstetrics and Midwifery Review. Clinical Guidelines King Edward Memorial Hospital [Text]. – Perth (Western Australia), 2017. – 2 p.
135. Barua, S. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease [Text] / S. Barua, S. Kuizon, M. A. Junaid // *J. Biomed. Sci.* – 2014. – Vol. 21. – P. 77.
136. Мамедова, Э. И. «За» и «против» фортификации продуктов питания фолиевой кислотой [Электронный ресурс] / Э. И. Мамедова // *Международный студенческий вестник.* – 2016. – № 4–3. – Режим доступа: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=16210>, свободный (дата обращения: 04.03.2020).
137. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов [Текст] / А. Л. Шалджян [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 9–14.

138. Бутенко, А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека [Текст] / А. В. Бутенко // Молодой ученый. – 2016. – № 1. – С. 78–82.
139. Сницаренко, Е. Н. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии [Текст] / Е. Н. Сницаренко, С. М. Яковец // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 2 (16). – С. 12–20.
140. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» [Текст]: Приказ от 1 ноября 2012 г. № 572н. – Москва, 2013. – 332 с.
141. Міністерство охорони здоров'я України. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні [Текст]: Наказ від 15.07.2011 № 417. – Київ, 2011. – 32 с.
142. Демченко, Н. С. Оценка роли полиморфизма генов фолатного цикла и ангиогенеза при неразвивающейся беременности [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10: защищена 17.03.2016 г. / Демченко Надежда Сергеевна; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – Екатеринбург, 2016. – 160 с.
143. Ткаченко, Л. В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе [Текст] / Л. В. Ткаченко, Е. А. Хомич // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 27 (290). – С. 14–19.
144. Курмачёва, Н. А. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? [Текст] / Н. А. Курмачёва, Е. В. Верижникова, О. М. Харитоновна // Доктор. Ру. Гинекология Эндокринология. – 2015. – № 14 (115). – С. 49–54.
145. Первичная профилактика врождённых пороков развития: Информационный бюллетень [Текст] / под ред. В. Е. Радзинского. – Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 16 с.
146. Ким, М. В. Гомоцистеин, фолаты и исходы беременности [Текст] / М. В. Ким [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 24–30.

147. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии [Текст] / М. Ю. Андрианова [и др.] // Архивь внутренней медицины. – 2018. – № 4. – С. 32–38.
148. Вершинская О. А, Маклецова С. А. Первичная профилактика врожденных пороков развития [Текст]: информационный бюллетень / О. Вершинская, С. А. Маклецова; под ред. В.Е. Радзинского. – Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 16 с.
149. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине [Текст]: информационный бюллетень / под ред. В. Е. Радзинского. — Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2015. — 8 с.
150. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study [Текст] / С. L. Ars [et al.] // Br. J. Nutr. – 2016. – Vol. 122, suppl. 1. – P. 1-9.
151. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин [Текст] / О. А. Вершинская [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 3. – С. 48–54.
152. Галина, Т. В. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? [Текст]: информационный бюллетень / Т. В. Галина, Т. А. Добрецова; под ред. В. Е. Радзинского. – Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 20 с.
153. Дозирование фолиевой кислоты до, во время и после беременности: все точки над «і» [Текст] / О. А. Громова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 88–95.
154. Громова, О. А. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 10–20.
155. Кохно, Н. И. Комплексная витаминпрофилактика врожденных пороков и патологий беременности [Текст] / Н. И. Кохно, Н. В. Холмс // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 56–62.

156. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных [Текст] / О. А. Лиманова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 5–15.
157. «Внутрипеченочный холестаз беременных: принципы прегравидарной подготовки» [Текст] / О. И. Линева [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: материалы XXIII Всероссийского конгресса с международным участием, 4-6.04. 2017 г. – Москва, 2017. – С. 41–42.
158. Оптимизация профилактики ВПР плода и невынашивания беременности в ассоциации с полиморфизмами гена MTHFR [Текст] / А. М. Щелочков [и др.] // Молекулярная диагностика: сборник трудов / под ред. В. И. Покровского. – Тамбов: Юлис, 2017. – Т. 2. – С. 119–120.
159. Maternal Supplementary Folate Intake, Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T and A1298C Polymorphisms and the Risk of Orofacial Cleft in Iranian Children [Text] / A. Ebadifar [et al.] // Avicenna J. Med. Biotechnol. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 80–84.
160. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro [Текст] / T. Ahmed [et al.] // Placenta. – 2016. – Vol. 37. – P. 7–15.
161. Adequately diversified dietary intake and iron and folic acid supplementation during pregnancy is associated with reduced occurrence of symptoms suggestive of pre-eclampsia or eclampsia in Indian women [Text] / S. Agrawal [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – e0119120.
162. Vitamin supplementation for preventing miscarriage [Text] / O. O. Balogun [et al.] // Cochrane Database Syst Re. – 2016. – N 5. – CD004073.
163. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth [Text] / A. J. Gaskins [et al.] // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 124. – P. 23–31.
164. Макацария, А. Д. Беременность высокого риска [Текст] / А. Д. Макацария, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – Москва, 2015. – 920 с.
165. Махова, А. А. Коррекция витаминного статуса у беременных [Текст] / А. А. Махова, М. Л. Максимов // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 14. – С. 1014–1018.

166. Нестерова, Э. А. Роль родительно-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности [Текст] / Э. А. Нестерова, Н. В. Путилова // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 12. – С. 5–9.
167. Нетунаева, Е. А. Питание беременных и кормящих женщин в современных условиях [Текст] / Е. А. Нетунаева, С. А. Черизова, Т. И. Бочарова // *Вопросы питания*. – 2016. – Т. 85, № 2. – С. 97.
168. Патология плода и плаценты [Текст] / под ред. А. Н. Стрижакова, Е. В. Тимохиной, И. В. Игнатко, Л. Д. Белоцерковцевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 163 с.
169. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов [Текст] / Н. А. Бекетова [и др.] // *Фарматека*. – 2017. – № 3. – С. 41–50.
170. Хилькевич, Е. Г. Витамины для беременных. Активные фолаты со стопроцентным усвоением [Текст] / Е. Г. Хилькевич, О. И. Языкова // *Медицинский совет*. – 2017. – № 2. – С. 48-50.
171. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update [Text] / D. Chitayat [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 56, N 2. – P. 170–175.
172. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction [Text] / A. J. Gaskins [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 801–809.
173. Оценка витаминного статуса студентов московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови [Текст] / Н. А. Бекетова [и др.] // *Вопросы питания*. – 2015. – Т. 84, № 5. – С. 64–75.
174. Самигуллина, А. Э. Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // *Известия вузов Кыргызстана*. – 2015. – № 7. – С. 36–39.

175. Ушакова, Г. А. Биофизические основы развития беременности [Текст] / Г. А. Ушакова // Вопросы гинекологии, акушерства и патологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 63–66.
176. Акушерство [Текст]: национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
177. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study [Text] / M. López-Alarcón [et al.] // BJOG. – 2015. – Vol. 122, N 12. – P. 1586–1592.
178. Lu, X. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels [Text] / X. Lu, J. Wu, Y. Bao // Med. Sci. Monit. – 2015. – Vol. 21. – P. 2630–2637.
179. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery [Text] / M. P. Martinussen [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 195. – P. 94–99.
180. 5-Methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia [Text] / G. Saccone [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2015. – Vol. 17. – P. 1–5.
181. The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia [Text] / F. Sanlikan [et al.] // Ginekol. Pol. – 2015. – Vol. 86, N 4. – P. 287–291.
182. Scaglione, F. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing [Text] / F. Scaglione, G. Panzavolta // Xenobiotica. – 2014. – Vol. 44, N 5. – P. 480–488.
183. Potential role of folate in pre-eclampsia [Text] / M. D. Singh [et al.] // Nutr. Rev. – 2015. – Vol. 73, № 10. – P. 694–722.
184. A prospective study of maternal fatty acids, micronutrients and homocysteine and their association with birth outcome [Text] / N. S. Wadhvani [et al.] // Matern Child Nutr. – 2015. – Vol. 11, N 4. – P. 559–573.
185. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: Early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of the European Society of Human Reproduction and

Embryology [Text] / Ruth Bender Atik [et al.] // Human Reproduction Open. – 2018. – April. – P. 1–12.

186. Тетруашвили, Н. К. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша [Текст] / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 68–72.

187. Carp, H. J. A. Progestogens in the prevention of miscarriage [Text] / H. J. Carp // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 55–62.

188. Carp, H. J. A. Progestogens and pregnancy loss [Text] / H. J. A. Carp // Climacteric. – 2018. – Vol. 21, N 4. – P. 380–384.

189. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens [Text] / A. E. Schindler [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 15. – P. 1–3.

190. Early pregnancy loss. Practice Bulletin, 150. American College of Obstetricians and Gynecologists [Text] // Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – P. 1258–1267.

191. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages (PROMISE) [Text] / A. Coomarasamy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, N 22. – P. 2141–2148.

192. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050) [Text] / B. Toth [et al.] // Geburtsh Frauenheilk. – 2018. – Vol. 78. – P. 364–381.

193. Довжикова, И. В. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) [Текст] / И. В. Довжикова, М. Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып. – С. 94–104.

194. Прогестероновая поддержка при осложненном течении беременности [Текст] / М. К. Междидова [и др.] // Гинекология и акушерство сегодня. – 2016. – № 2. – С. 50–52.

195. Радзинский, В. Е. Польза и безопасность гестагенов: точки над "i".

О распространённых заблуждениях, касающихся применения гестагенов в клинической практике акушера-гинеколога [Текст] / В. Е. Радзинский,

- И. Б. Манухин // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 3 (32). – С. 112–118.
196. Ипастова, И. Д. Прогестероновые контраверсии возможные риски необоснованных прогестероновых назначений во время гестации [Текст] / И. Д. Ипастова, О. Д. Руднева, И. Н. Чупурова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2014. – № 3 (20). – С. 67–73.
197. Серов, В. Н. Комментарий к статье «Рандомизированное исследование эффективности прогестерона у женщин с кровотечением на ранних сроках беременности» [Текст] / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 75–76. doi: 10.24411/23039698-2019-12010.
198. Максимова, Т. С. Применение гестагенов во время беременности. Анализ показаний [Текст] / Т. С. Максимова, У. Ю. Попова, Е. С. Алиханова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: IV Международная (74 Всероссийская) научно-практическая конференция. – Москва, 2019. – С. 119–123.
199. Боровкова, Е. И. Эффективность и безопасность применения гестагенов у беременных с метаболическим синдромом [Текст] / Е. И. Боровкова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 30–34.
200. Преждевременные роды [Электронный ресурс]: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2016. – Режим доступа: <https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/prezhdevre>, свободный (дата обращения: 25.12.2018).
201. Progestogens for Maintenance Tocolysis in Women With a Short Cervix: A Randomized Controlled Trial [Text] / B. Acaia [et al.] // Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 130, N 1. – P. 64–67.
202. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data [Text] / E. Cetingoz [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, N 2. – P. 161.

203. Гопчук, О. М. Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці [Текст] / О. М. Гопчук // Здоровье женщины. – 2016. – № 2 (108). – С. 36–41.
204. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике [Текст] / В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 79–88.
205. Борис, Е. Н. Порівняльне оцінювання ефективності застосування мікронізованого прогестерону перорально, інтравагінально і сублінгвально в циклах допоміжних репродуктивних технологій і в I триместрі вагітностей, що настали [Текст] / Е. Н. Борис, А. В. Камінський // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 162–168.
206. Вплив інтравагінального мікронізованого прогестерону на плацентацию, перебіг вагітності та пологів у жінок, яким були здійснені прегравідарні лапароскопічні операції з приводу зовнішнього генітального ендометріозу [Текст] / С. Р. Галич [та ін.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 6. – С. 70–74.
207. Хомяк, Н. В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности [Текст] / Н. В. Хомяк, В. И. Мамчур, Е. В. Хомяк // Здоровье женщины. – 2014. – № 4. – С. 40–45.