

На правах рукописи

МЯДЕЛЕЦ
Ирина Александровна

**РОЛЬ ГЕНИТАЛЬНЫХ, ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТРОМБОГЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ
В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДЛЕЖАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

14.01.21 – гематология и переливание крови

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Фадеева Наталья Ильинична

доктор медицинских наук, Сердюк Галина Валентиновна

Официальные оппоненты:

Кох Лилия Ивановна доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Елыкомов Валерий Анатольевич доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Ведущая организация: ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится 12 октября 2012 г. в 9.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.096.03 при ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.В. Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Предлежание плаценты является одной из основных причин массивных кровотечений в акушерстве и ассоциировано с высокими рисками перинатальной и материнской смертности (Айламазян, Э.К., 2007; Безнощенко, Г.Б., 2004; Бубнова, Н.И., 2010; Доброхотова, Ю.Э., 2006; Долгушина, Н.В., 2009; Радзинского В.Е. 2001; Серов, В.Н., 2008; Сидельникова, В.М., 2010). Давно известно, что отягощенный акушерско-гинекологический анамнез является определяющим фактором риска формирования предлежания плаценты (Медяникова И.В. 2007; Милованов А.П. 1999; Протопопова Т.А. 2003; Тимофеева И.В. 2006). Ультразвуковой мониторинг продемонстрировал, что полное предлежание плаценты при сроке 12-13 недель выявляется не менее чем в 10% случаев, тогда как к сроку родоразрешения полное предлежание плаценты сохраняется не более чем в 0,5% случаев (Безнощенко, Г.Б., 2004; Долгушина, Н.В., 2009; Калашникова, Е.А., 2005; Ковалев, В.В., 2009; Медведев, М.В., 2007). Эти наблюдения позволяют предположить наличие факторов, блокирующих миграцию хориона и способствующих формированию предлежания плаценты, сопровождающейся серьезными осложнениями, как со стороны матери, так и со стороны плода. Определяющую роль в благополучной имплантации и первичной плацентации играют эндокринная и иммунная системы матери, состояние эндометрия и генетические качества плодного яйца. Эндокринные и иммунные нарушения, как основные эндогенные повреждающие факторы, лежат в основе большинства клинических проявлений нарушений репродуктивной функции у женщины: бесплодия, привычного невынашивания, первичной и вторичной плацентарной недостаточности (Безнощенко, Г.Б., 2004; Газиева, И.А., 2009; Долгушина, Н.В., 2009; Зарипова, З.Ш., 2008; Иванова, Н.Л., 2004; Калашникова, Е.А., 2005; Ковалев, В.В., 2009; Медведев, М.В., 2007; Медведев, М.В., 2009; Медяникова, И.В., 2007). Среди эндогенных факторов, нарушающих физиологию плацентации на всех её этапах – первая и вторая волны инвазии трофобласта, формирование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков – значительное место занимают тромбофилические состояния матери (Агаркова, Т.А., 2010; Айламазян, Э.К., 2008; Акиньшина, С.В., 2006; Баркаган, З.С., 2000; Баранов, В.С., 2009; Бицадзе, В.О., 2003; Блинецкая, С.Л., 2009; Васильев, С.А., 2007; Дивакова, Т.С., 2010; Дранов, Г.Л., 2007; Дубленников, О.Б., 2002; Игнатко, И.В., 2007; Краюшкин, А.И., 2007; Кулаков, В.И., 2006; Макаров, О.В., 2000; Макацария, А.Д., 2006; Макацария, А.Д., 2008; Можейко, Л.Ф., 2007; Рапильбекова, Г.К., 2008; Репина, М.А., 2008; Сидельникова, В.М., 2010; Фетисова, И.Н., 2007). Сравнительная оценка особенностей репродуктивного и соматического здоровья беременных, клинического течения беременности в зависимости от способности изначально предлежащей плаценты к миграции в безопасное место позволит определить факторы риска формирова-

ния предлежания плаценты к сроку родов, а также прогнозировать их его исходы для матери и плода.

Цель настоящего исследования

Определить роль генитальных, соматических и тромбогенных факторов формирования предлежания плаценты для прогнозирования исходов беременности и родов

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска формирования предлежания плаценты к сроку родоразрешения на основе анализа репродуктивного и соматического здоровья беременных.
2. Характеризовать частоту и структуру тромбогенных полиморфизмов у беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты и определить их роль в формировании её предлежания.
3. Оценить особенности течения беременности и её исходов для матери и плода при предлежании плаценты в зависимости от врожденных факторов тромбогенного риска.
4. Обосновать клинико-лабораторный алгоритм прогнозирования у пациенток с предлежанием хориона в первом триместре формирования предлежания плаценты к сроку родов и их исходов для матери и плода.

Научная новизна

1. Определены клинические генитальные (хронические воспалительные заболевания гениталий, миома матки, эндометриоз, искусственные и самопроизвольные аборты, бесплодие) и экстрагенитальные (эндокринные заболевания, гипертензионный синдром и носительство вирусов гепатита В и/или С) факторы, способствующие формированию предлежания плаценты.
2. Установлена роль комбинаций тромбогенных полиморфизмов (ингибитора активатора плазминогена I типа SERPINE-I, PAI-I [-675 4G/5G], фактора V Лейден -FV [Arg506Gln] и MTHFR [C 677/ T]) в формировании предлежания плаценты и его неблагоприятных исходах для матери и плода.

Практическая значимость исследования

Установление факторов риска формирования предлежания плаценты и его неблагоприятных исходов для матери и плода позволяет:

- а) проводить дифференцированную предгравидарную подготовку пациенток группы риска патологической плацентации;
- б) прогнозировать миграционные возможности предлежащего хориона;

в) выбирать оптимальные место и срок родоразрешения пациенток с предлежанием плаценты для снижения частоты неблагоприятных исходов для матери и плода.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования используются в практической лечебной работе КГБУЗ «Родильный дом №2» г Барнаула (главный врач Ананьина Л.П), КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (главный врач Ершова Е.Г.), поликлинике ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России «Консультативно-диагностический центр» (главный врач к.м.н. Беспалов А.Г.) и Алтайском филиале ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ», а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска формирования предлежания плаценты являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и наличие фоновых соматических заболеваний: гипертензионного синдрома, эндокринных нарушений и носительства вирусов гепатита В и С.
2. Определяющую роль в формировании предлежания плаценты и его исходов для матери и плода (преждевременная отслойка, массивные кровопотери, требующие хирургической остановки, истинное вращение плаценты, перинатальные потери и заболевания новорожденных) играют комбинации тромбогенных полиморфизмов: ингибитора активатора плазминогена I типа SERPINE-I, PAI-I [-675 4G/5G] в сочетании с фактором V Лейден -FV [Arg506Gln] и MTHFR [C 677T].

Апробация работы

Материалы диссертации докладывались:

- на IX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу», Барнаул, 17 ноября 2009г.;
- на 15-ой Международной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщины», г. Кемерово, 21-22 апреля 2011г.;
- на XIII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу», Барнаул, 14-21 ноября 2011г.;

По теме диссертации в центральной и местной печати опубликовано 8 печатных работ, из них три в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов кандидатской диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 177 источников (из них 104 отечественных и 73 иностранных автора). Диссертация иллюстрирована 50 таблицами. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Исследование одобрено на заседании локального Биоэтического комитета при Алтайском государственном медицинском университете Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, протокол № 27 от 10.06.2008 года. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач, обследованы и наблюдались в течение беременности и родов 220 беременных с центральным предлежанием хориона, выявленном при первом ультразвуковом скрининге в период 2007-2011 гг. В зависимости от расположения плаценты к сроку родов все беременные были поделены на две группы, Основная группа представлена 70 пациентками с полным предлежанием плаценты, сохранившимся до родоразрешения. Группа сравнения составлена из 150 беременных с миграцией плаценты во втором-третьем триместрах беременности в тело матки. Группа контроля сформирована лотерейным методом из 100 беременными с исходно физиологической плацентацией (рис. 1).

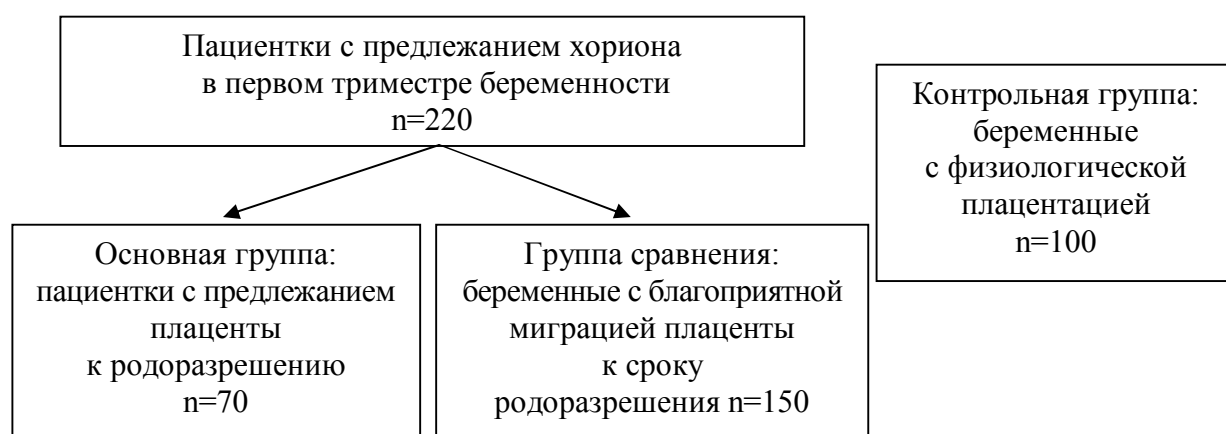


Рисунок 1. Формирование групп сравнения в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

Работа проводилась в ЛПУ города Барнаула: КГБУЗ «Родильный дом №2» г. Барнаула (главный врач Ананьина Л.П), КГБУЗ «Перинатальный центр

(клинический) Алтайского края » (главный врач Ершова Е.Г.), ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России «Консультативно-диагностический центр» (главный врач к.м.н. Беспалов А.Г.), КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» (Краевой диагностический центр Алтайского края, главный врач Лещенко В.А.).

Для оценки репродуктивного здоровья использованы общепринятые клинические методы обследования, изучение акушерско-гинекологического, соматического и тромботического анамнеза.

Инструментальные методы исследования

Учитывались все результаты инструментальных исследований у беременной, проводимых в соответствии с существующими стандартами и при наличии специальных показаний: электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, доплерэхокардиоскопия, осмотр глазного дна, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковое исследование щитовидной железы, дуплексное исследование вен нижних конечностей. Эхографическое исследование плода и доплерометрия проводились в соответствии с приказом № 457 МЗ РФ от 28.12.2000г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний на сроках 12-14 недель, 22-24 недели, 31-33 недели. Также учитывались данные кардиотокографии плода, проводимой с 32-х недель беременности.

Молекулярно-генетическое тестирование выполнено методом ПЦР с выявлением точечных мутаций в геноме человека с аллель-специфичными праймерами с использованием реактивов фирмы НПО «Литех» (г. Москва). Определение ДНК-полиморфизмов проводилось по четырем генам, кодирующим компоненты системы гемостаза и фолатного цикла: фактора V Лейден (FV), протромбина (FII), ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). Материалом для исследования явилась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов периферической крови.

Женщины сравниваемых групп родоразрешались в условиях родильных домов: КГБУЗ «Родильный дом №2 г. Барнаул» (главный врач Ананьина Л.П.), КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (главный врач Ершова Е.Г.).

Гистологическое исследование плацент осуществлялось в патологоанатомическом отделении КГУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница» (главный врач Зайцев И.Ф.).

Обследование новорожденных проводилось неонатологами по стандартной методике: после рождения проводилась оценка по шкале Апгар через 1 и 5 минут, антропометрическое исследование; осмотр в раннем неонатальном периоде.

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере при помощи пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2000 и MicrosoftOffice «Statistica» 6.1. Вычисляли следующие статистические показатели: среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратичное отклонение (y), ошибку средней величины (m). Нормальность распределения в группах оценивали по критерию

Шапиро-Уилка. Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью критерия значимости Стьюдента (t). Для трех групп использовался параметрический дисперсионный анализ. В том случае, когда распределение отклонялось от нормального, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Для трех независимых групп использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса.

Категориальные переменные были представлены в виде относительных частот или четырехпольных таблиц. Долевые показатели представлены в виде $\hat{P} \pm 2S_{\hat{P}}$, где \hat{P} – оценка доли; $2S_{\hat{P}}$ - удвоенная стандартная ошибка доли, показывающая доверительный интервал, в который с вероятностью в 95 % попадает истинное значение доли. В случае, когда выборки были достаточно большими и ожидаемые частоты оказывались больше 20, а переменные были представлены в виде относительных частот (%) различие между группами по изучаемым показателям выявлялось с помощью *z-критерия* нормального распределения. Тогда, когда данные были представлены в виде четырехпольных таблиц, применялся критерий χ^2 *хи-квадрат*, либо *хи-квадрат* с поправкой Йетса. Если же ожидаемые частоты в четырехпольных таблицах оказывались менее 5, то для оценки достоверности различия использовался *точный критерий Фишера*.

Если значение относительных частот равнялось нулю, или было близким к нулю, использовались таблицы биномиального распределения. В тех случаях, когда при сравнительном анализе групп были выявлены статистически значимые различия, то для дополнительной оценки эффективности лечебного вмешательства и оценки рисков использовались *отношение шансов* (odds ratio) и *относительный риск* (relative risk), рассчитываемые вместе с доверительным интервалом и уровнем значимости с помощью программы MedCalc.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст беременных в группах сравнения имел достоверные различия: беременные основной группы (с центральным предлежанием плаценты) были достоверно ($p < 0,01$) старше, чем пациентки группы сравнения и контроля ($31,9 \pm 1,7$, $27,8 \pm 0,8$, $26,7 \pm 1,2$).

Женщины основной группы и группы сравнения имели более позднее наступление менархе, чем женщины контрольной группы. При анализе менструальной функции у женщин основной группы и группы сравнения статистически преобладали нарушения менструальной функции по типу геморрагического синдрома. Контрацептивный анализ показал, что женщины с предлежанием плаценты достоверно чаще применяли ВМС.

Гинекологический анамнез (таблица 1) был достоверно чаще отягощен у пациенток основной группы за счет хронических воспалительных заболеваний (45,7%), миомы матки и эндометриоза (34,3%), а также сопровождался высокой частотой выявления хламидийной инфекции (27,1%), гонореи (5,7%) и трихомонозом (8,6%).

Таблица 1

Особенности гинекологического анамнеза беременных
в группах сравнения

	Основная группа n =70 (1)		Группа сравнения n=150 (2)		Группа контроля n=100 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хронические воспалительные заболевания гениталий	32	45,7	50	33,3	2	2,0	P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₂ > 0,05
Миома матки и внутренний эндометриоз	24	34,3	16	10,7	1	1,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001

Анализ репродуктивной функции выявил достоверные отличия в сравниваемых группах: женщины основной группы достоверно чаще ($p<0,001$), чем женщины групп сравнения и контроля, страдали бесплодием - 42,8%, 6,6% и 0% соответственно.

Акушерский анамнез (таблица 2) беременных имел достоверные различия в зависимости от исходной локализации хориона и способности к миграции плаценты. Пациентки с ПП достоверно реже были первобеременными (15,7%) и первородящими (28,6%), тогда как в группе сравнения 48% и 82 % соответственно, достоверно чаще имели в анамнезе искусственные (64,3%) и самопроизвольные аборты (65,6%), чем беременные с мигрирующей плацентой (группа сравнения – 38% и 22,7%) и тем более, чем беременные с физиологической плацентацией (группа контроля – 13% и 1%). Пациентки с предлежанием плаценты в три раза чаще имели рубцы на матке после кесарева сечения при предыдущей беременности.

Таблица 2

Особенности акушерского анамнеза беременных в группах сравнения

Признаки	Основная группа n =70 (1)		Группа сравнения n =150 (2)		Группа контроля n=100 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Первобеременные	11	15,7	72	48,0	86	86,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
Первородящие	20	28,6	123	82,0	89	89,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
Искусственные аборты	45	64,3	57	38,0	13	13,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
Самопроизвольные аборты	46	65,7	34	22,7	1	1,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
Перинатальные потери	3	4,3	2	1,3	0	0,0	P ₁₋₂ > 0,05
Рубец на матке	29	41,4	20	13,3	0	0,0	P ₁₋₂ <0,001

Примечание: достоверность различий между группами * - $p<0,05$.

Соматические заболевания у беременных сравниваемых групп имели достоверные отличия: в основной группе с достоверной разницей преобладали сердечно-сосудистые заболевания (87%), проявляющиеся НЦД по гипертоническому типу (80%), гипертонической болезнью в 7%, эндокринные

заболевания встречались в 44,3% и были представлены аутоиммунным тиреоидитом (21,4%), гестационным сахарным диабетом (12,9%), ожирением (10%). У пациенток с предлежанием плаценты и отсутствием ее к миграции определено высоко достоверное преобладание носительства вирусов гепатитов В и С, по сравнению с беременными с мигрирующей плацентой и исходной физиологической плацентацией (таблица 3).

Генетическое тестирование (рисунок 2), проведенное нами у женщин групп сравнения, показало высокую частоту встречаемости генетических аномалий в основной группе (87,1%), тогда как в группах сравнения и контроля они определены в 36,7 % и 15,0% случаев. Гетерозиготная аномалия FV G/A 1,7 раз чаще встречалась в основной группе, чем в группе сравнения (31,1% и 18,2 %), по гомозиготным аллелям достоверной разницы не было (8,2% и 12,7%). Аномалия гена кодирующего протромбин была определена достоверно чаще в группе сравнения, чем в основной группе – 14,5% и 3,3% случаев и была представлена преимущественно гомозиготной аллелью А/А 10,9%, тогда как в основной группе 3,3% встречалась гетерозиготная аномалия G/A. Полиморфизм гена MTHFR в основной группе встречался в 1,6 раз чаще, чем в группе сравнения (MTHFR 49,2 % и 29,9%). Статистически значимые отличия нами выявлены при сопоставлении полиморфизма 675 4G/5G в гене PAI-I, который встречался в основной группе в 1,7 раз чаще - в 73,7% случаев, тогда как в группе сравнения и контроля – в 45,5% и 26,7% наблюдений. Частота гетерозиготного варианта 5G/4G была достоверно выше в основной группе – в 72,1% случаев, в группе сравнения и контроля – в 38,2% и в 26,7% случаев, гомозиготный вариант 4G/4G встречался только в основной и сравниваемой группах в 1,6% и 7,3% случаев.

Таблица 3

Особенности соматического здоровья беременных
в группах сравнения

Нозология	Основная группа n =70 (1)		Группа сравнения n=150 (2)		Группа контроля n=100 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сердечно-сосудистые заболевания в том числе:	61	87,1	35	23,3	18	18,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
НЦД	56	80,0	35	23,3	18	18,0	
Гипертоническая болезнь I степени	5	7,1	0	0	0	0,0	
Эндокринные заболевания в том числе:	31	44,3	14	9,3	6	6,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,001
АИТ	15	21,4	3	2,0	2	2,0	
гестационный сахарный диабет	9	12,9	11	7,3	0	0	
ожирение	7	10,0	0	0	4	4,0	
Носительство вирусов гепатитов В и/или С	25	35,7	2	1,3	0	0,0	P ₁₋₂ <0,001
Заболевания органов дыхания	5	7,1	3	2,0	2	2,0	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05
Заболевания мочевыводящих путей	12	17,1	13	8,7	5	5,0	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05

Носительство одиночных аномальных аллелей генов достоверно чаще встречалось в группе сравнения (37,7%, 80,0%). При физиологической плацентации определялись только одиночные полиморфизмы. Наиболее важным критерием разницы в сравниваемых группах явилась высокая частота носительства межгенных комбинаций: в основной группе она встречалась в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (62,3% и 20,0%). Встречаемость двух генетических дефектов в основной группе определялось в сочетании PAI-I/FV в 24,5% , FV/MTHFR в 10,0%, а сочетание трех полиморфных аллелей PAI-I/FII/MTHFR в 2,9 % случаев. У беременных группы сравнения комбинированные аномалии генов определены в сочетании PAI-I/FV в 5,3 % и PAI-I/MTHFR в 2,0% случаев.

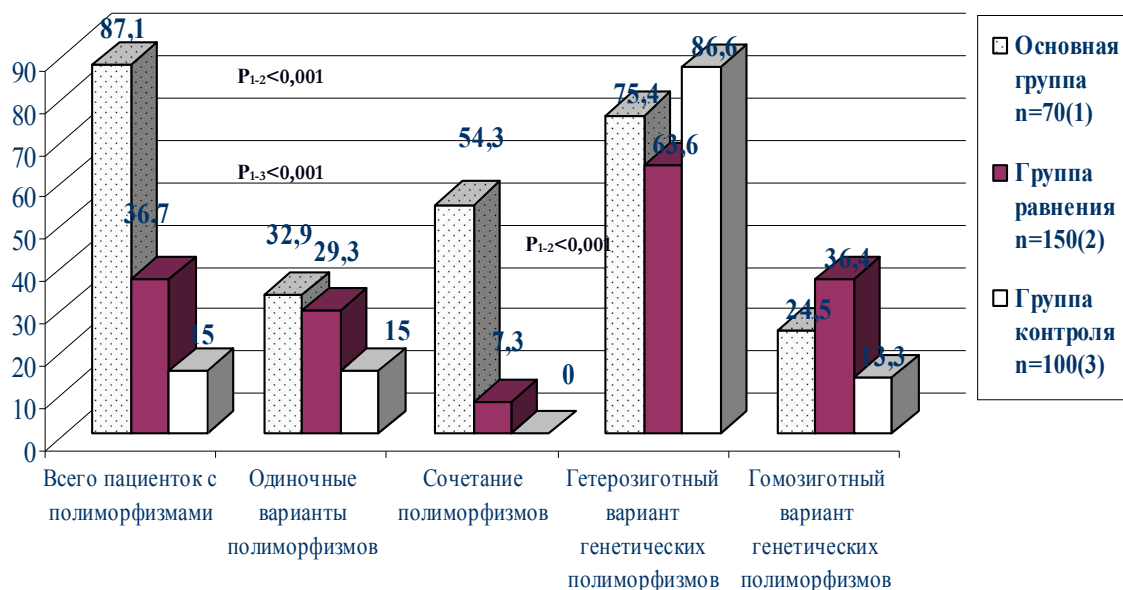


Рисунок 2. Частота встречаемости тромбогенных полиморфизмов у беременных в группах сравнения

Нами рассчитана значимость факторов акушерско-гинекологического и соматического анамнеза на предлежание хориона и отсутствие его миграции. А также, учитывая полученные данные, определена прогностическая значимость носительства тромбогенных полиморфизмов в формировании предлежания плаценты (таблица 4).

Наиболее значимыми факторами оказались: носительство вирусов гепатита В и С (RR 26,8; 95% ДИ 6,5-109,9), эндокринные заболевания (RR 10,7; 95% ДИ 2,5-45,4) и гипертензионный синдром (RR 4,8; 95% ДИ 3,1-7,4). Статистический анализ показал, что носительство тромбогенных полиморфизмов увеличивает риск формирования предлежания плаценты (RR) в 5,8 раз (95% ДИ 3,6 - 9,3). Наличие комбинаций полиморфизмов способствует отсутствию миграции плаценты (RR) в 7,4 раза (95% ДИ 4,03-13,59).

Особенности акушерско-гинекологического и соматического анамнеза беременных как факторы риска предлежания плаценты

Характерная особенность	RR	Одномерный анализ	
		RR (0,95 CI)	P
1. НРФ	10,7	3,9-29,1	p<0,0001
2. Самопроизвольные аборты	65,7	9,3-465,3	p<0,0001
3. Артифициальные аборты	4,9	2,9-8,4	p<0,0001
4. Хронические воспалительные заболевания гениталий (хронические эндометриты и сальпингоофориты)	22,8	5,7-92,3	p<0,0001
5. Миома матки и внутренний эндометриоз	34,3	4,7- 247,5	p=0,005
6. Гипертензионный синдром	4,8	3,1-7,4	p<0,0001
7. Эндокринные заболевания: (АИТ, гестационный сахарный диабет, ожирение)	10,7	2,5-45,4	p<0,0013
8. Носительство вирусов гепатитов В и/или С	26,8	6,5-109,9	p<0,0001
9. Носительство тромбогенных полиморфизмов	5,8	3,6-9,3	p<0,0001
10. Носительство комбинированных вариантов полиморфизмов	7,4	4,03-13,59	p<0,0001

Принимая во внимание высокую частоту встречаемости носительства тромбогенных полиморфизмов, нами проанализирован у пациенток основной и сравниваемых групп акушерский и тромботический анамнез.

Отягощенный акушерский анамнез при одиночных вариантах тромботических аномалий встречался с одинаковой частотой в сравниваемых группах (26,2% и 25,4% соответственно) и был представлен самопроизвольными выкидышами (24,6% и 21,1%) и тяжелым гестозом (1,6% и 3,6% наблюдений) при отсутствии в группе контроля. При комбинации генетических дефектов отягощенный акушерский анамнез в основной группе встречался в 3,3 раза чаще, чем в группе сравнения (54,1% и 16,4%) и был представлен самопроизвольными выкидышами в 50,8% и 16,4%, а смерть в раннем неонатальном периоде в 3,3% была только у женщин при отсутствии миграции плаценты (основная группа).

Отягощенный тромботический анамнез у женщин сравниваемых группах встречался только при комбинированных генетических аномалиях: у беременных основной группы – в 4,6 раз чаще, чем в группе сравнения и был представлен тромбозом вен нижних конечностей (4,9% и 1,8%), а ОНМК в 3,3% – только у женщин основной группы.

Семейный тромботический анамнез в группах сравнения при одиночных вариантах полиморфизмов встречался без достоверной разницы (13,1 % и 18,1 %). При комбинированных генетических аномалиях в основной группе семейный тромботический анамнез встречался в 3,7 раза чаще, чем в группе сравнения (54,1% и 14,5%).

При эхоскопическом скрининге в основной группе локализация хориона по задней стенке матки выявлена достоверно чаще (68,6%), а в группе контроля хорион располагался по передней стенке матки в 94 % и 81,3%. В основной группе утолщение хориона определялось достоверно чаще, чем в группе сравнения (25,7% и 8,7%). Ретрохориальная гематома в основной группе диагности-

рована в 3,6 раз чаще, чем в группе сравнения и контроля (67,1%, 18,7% и 6,0% соответственно).

В первом триместре беременности у пациенток с предлежащей плацентой в 1,5 раз чаще ($p < 0,001$) наблюдалась угроза прерывания беременности (87,1% 59,3% и 15,0%, соответственно), кровомазание в 1,9 раз чаще (55,7% и 30,0%), тогда как в группе контроля лишь в 4%.

Течение беременности первого триместра у женщин с генетическими тромбогенными полиморфизмами в 1,7 раз чаще осложнилось угрозой прерывания беременности в основной группе и в 1,2 раза ретрохориальной гематомой, чем у женщин группы сравнения и контроля. При одиночных вариантах генетических дефектов достоверной разницы этих осложнений не было, при сочетании полиморфных дефектов угроза прерывания в основной группе была в 3 раза выше, а ретрохориальная гематома встречалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения.

Во втором триместре частота угрозы прерывания у пациенток с предлежанием плаценты увеличилась до 92,9% случаев, тогда как у женщин с миграцией плаценты снизилась (16,7%).

При эхоскопической оценке фетоплацентарного комплекса у беременных групп сравнения во втором триместре выявлены отличия: в основной группе достоверно чаще встречалось утолщение плаценты (62,9%, 15,3% и 3,0%), опережение ее развития сроку гестации (52,8%, 6% и 0%), а также преимущественную ее локализацию по задней стенке (68,6%, 18,7% и 6%).

Гемодинамические нарушения маточно-плацентарного кровообращения в сравниваемых группах при носительстве врожденных факторов тромбогенного риска встречались у пациенток в основной группе в 4,7 раз чаще, чем в группе сравнения, при отсутствии в группе контроля.

Нарушение плодово-плацентарного кровообращения определялось при одиночных генетических дефектах только в основной группе в 13,1%. При комбинации полиморфизмов нарушение плодово-плацентарного кровообращения встречалось в основной группе в 1,8 раз чаще, чем в группе сравнения (26,2% 14,5%) при отсутствии в группе контроля и было представлено аномалией в генах FV/PAI и FV/MTHFR.

Течение третьего триместра беременности сопровождалось угрозой преждевременных родов в 100% в основной группе, в 31,3% в группе сравнения, в группе контроля в 5,0% наблюдений. В основной группе по сравнению со вторым триместром беременности отмечалось увеличение частоты анемий беременных, по сравнению с группой сравнения и контроля (81,4%, 36,7% и 33%).

При эхоскопической характеристике фетоплацентарного комплекса в третьем триместре выявлена особенность плаценты, не способной к миграции: её утолщение, как компенсаторно-приспособительная реакция, но явно недостаточная, поскольку сочетается в половине случаев с задержкой развития плода на фоне гемодинамических нарушений. Гемодинамические нарушения 1А и 1В типа с достоверной разницей встречались в основной группе - в 25,7% и 34,3% случаев, тогда как в группе сравнения - в 15,3 и 2,0% случаев. Причем в

группе контроля в 7% случаев были только гемодинамические нарушения 1А типа (рисунок 3).

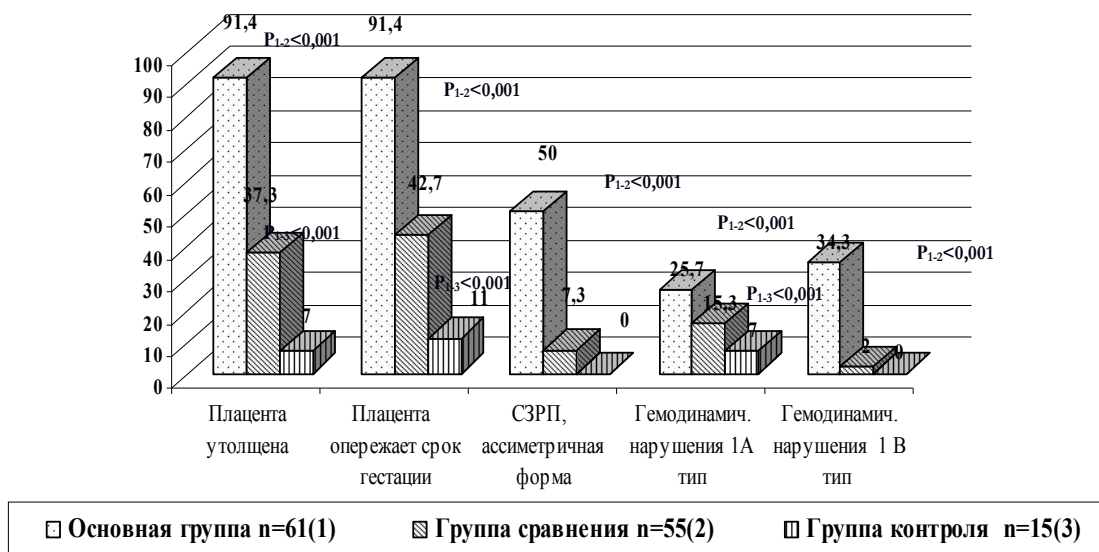


Рисунок 3. Эхоскопическая оценка фетоплацентарного комплекса беременных в третьем триместре в группах сравнения

Сочетание тромбогенных генетических аномалий осложняло течение второй половины беременности в основной группе в 3 раза чаще угрозой преждевременных родов, в 4,8 раз нарушением плодово-плацентарного кровообращения, сопровождающееся в 40,9% СЗРП ассиметричной формой (рисунок 4).

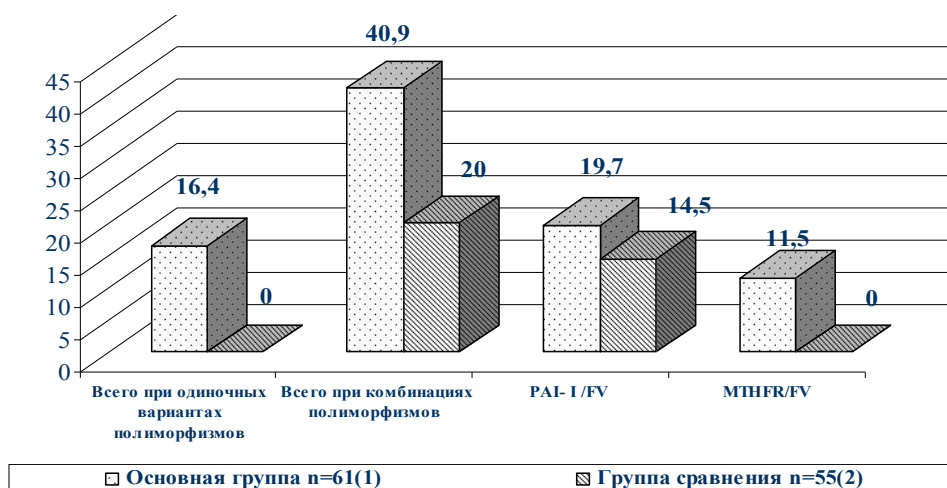


Рисунок 4. Встречаемость СЗРП у беременных с тромбогенными полиморфизмами в группах сравнения

Пациентки основной группы были родоразрешены экстренно по поводу начавшегося кровотечения оперативным путем в 45,7% случаев до 34 недель (таблица 5). После оперативного родоразрешения удаление матки по поводу послеродового кровотечения, не поддающегося консервативной терапии, произведено 26 пациенткам основной группы (37,1%).

Таблица 5

Особенности родоразрешения беременных в группах сравнения

Особенности родоразрешения	Основная группа n=70 (1)		Группа сравнения n=150 (2)		Группа контроля n=100 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Роды через естественные родовые пути	0	0	145	96,7	100	100	$P_{2-3} > 0,05$
Оперативное родоразрешение	70	100	5	3,3	0	0	$P_{1-2} < 0,001$
Экстренное кесарево сечение	69	98,6	2	1,3	0	0	$P_{1-2} < 0,001$
Плановое кесарево сечение	1	1,4	3	2	0	0	$P_{1-2} > 0,05$
Экстирпация матки	26	37,1	0	0	0	0	-
Матка сохранена	44	62,9	150	100	100	100	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$

Примечание: достоверность различий между группами * - $p < 0,05$

Средний срок родоразрешения у беременных основной группы составил $33,4 \pm 0,4$, в группе сравнения $38,6 \pm 0,2$ недели (в основной группе достоверно раньше $p < 0,001$). Беременные группы контроля были родоразрешены естественным путем при сроке родоразрешения $39,2 \pm 0,2$ недели (таблица 6).

Таблица 6

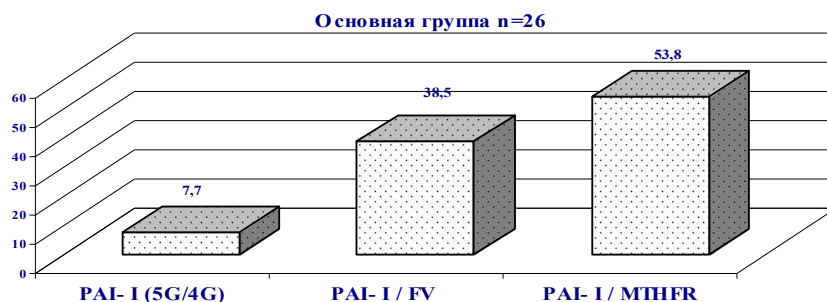
Сроки родоразрешения беременных в группах сравнения

Сроки родоразрешения	Основная группа n=70 (1)		Группа сравнения n=150 (2)		Группа контроля n=100 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
29-33 недели	32	45,7	2	1,3	0	0	$P_{1-2} < 0,001$
34-36 недель	37	52,9	13	8,7	2	2	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$
37 и более недель	1	1,4	135	90	98	98	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$

Примечание: достоверность различий между группами * - $p < 0,05$.

У пациенток с удаленными матками по поводу кровотечения в 92,3% случаев выявлены сочетания полиморфизмов (24 пациентки из 26). У пациенток с сохраненными матками (сочетания 14 из 44 пациенток) полиморфизмов выявлены только в 31,8% случаев (таблица 7).

При экстренном родоразрешении в основной группе в 47,6% преобладали комбинированные генетические дефекты. Нам было интересно изучить частоту и структуру носительства тромбогенных полиморфизмов у пациенток с предлежанием плаценты и кровотечением, потребовавшим удаления матки (рисунок 5).



■ Основная группа n=26

Рисунок 5. Характеристика тромбогенных полиморфизмов у пациенток с предлежанием плаценты и кровотечением, потребовавшим гистерэктомии.

Таблица 7

Исходы родоразрешения у пациенток с носительством тромбогенных полиморфизмов в группах сравнения

Исходы родоразрешения	Основная группа n=61 (1)		Группа сравнения n=55 (2)		Группа контроля n=15 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Одиночные варианты полиморфизмов							
Удаление матки в связи с не купируемым кровотечением без вращения плаценты	2	3,3	0	0	0	0	-
Сохраненные матки	21	34,4	44	80,0	15	100	P ₁₋₂ <0,01
Сочетание полиморфизмов							
Удаление матки в связи с не купируемым кровотечением без вращения плаценты	24	42,6	0	0	0	0	-
В том числе удаление матки с истинным вращением плаценты	9	14,7	0	0	0	0	-
Сохраненные матки	14	22,9	11	20	0	0	P ₁₋₂ > 0,05

Примечание: достоверность различий между группами * - p<0,05

Во всех 26 наблюдениях у пациенток присутствовал полиморфизм PAI- I: одиночные варианты полиморфизмов были представлены PAI- I 5G/4G в 7,7% случаев. Комбинированные генетические дефекты представлены в 38,5% наблюдений сочетаниями PAI- I/ FV, в 53,8 % случаев - сочетаниями PAI- I / MTHFR.

Анализ гистологической характеристики плацент (таблица 8) в группах сравнения подтвердил достоверное преобладание признаков недостаточности плаценты, не способной к благоприятной миграции у пациенток основной группы: хроническая суб- и декомпенсированная недостаточность плаценты выявлена в 45,7%, сочетание хронической плацентарной недостаточности с острой – в 10% случаев. Истинное вращение плаценты выявлено у 9 пациен-

ток (12,9%), которые в 100% случаях имели комбинации генетических полиморфизмов и носительство вирусов гепатитов В и С.

Таблица 8

Патоморфологическая характеристика последов у беременных в группах сравнения

Нозология	Основная группа n =70 (1)		Группа сравнения n =150 (2)		Группа контроля n=100 (3)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хроническая суб- и декомпенсированная недостаточность плаценты	32	45,7	13	8,7	3	3	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,001$
Острая недостаточность плаценты на фоне хронической недостаточности плаценты	7	10	2	1,3	3	3	$P_{1-2}<0,01$
Тромбоз сосудов пуповины	3	4,3	0	0	0	0	
Вращение плаценты	9	12,9	0	0	0	0	

Примечание: достоверность различий между группами * - $p<0,05$.

Нами выявлены достоверные отличия состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде у пациенток основной группы и группы сравнения (рисунок 6): у женщин с предлежанием плаценты в 8,3 раза чаще дети рождались недоношенными (82,9 % и 10%), в 2 раза чаще определялась морфофункциональная незрелость (90% и 42,7%), гипотрофия 1-2 степени в 3,3 раза чаще (84,3 % и 23,3 %), в 2,2 раза чаще диагностировались перинатальные поражения ЦНС (95,7% и 42,7%) и в 2,2 раза чаще респираторный дистресс синдром (75,7 % и 34,7%).

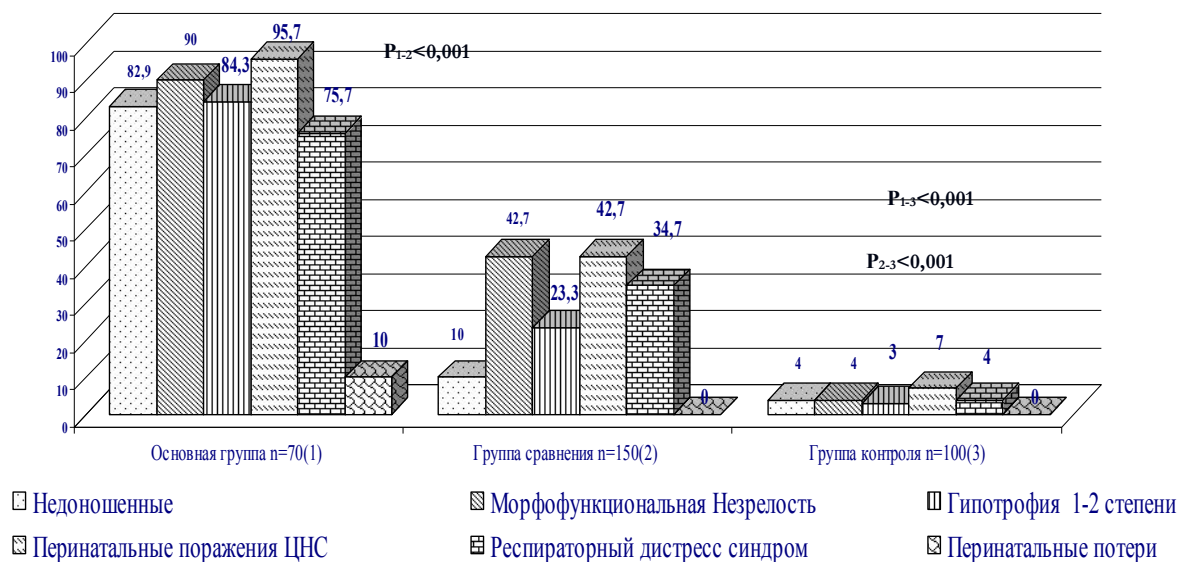


Рисунок 6. Состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде у беременных в группах сравнения

Вышеперечисленные осложнения новорожденных в раннем неонатальном периоде встречались у матерей с носительством комбинированных

генетических дефектов и были представлены в основной группе сочетаниями патологических аллелей в генах FV/ PAI- I в 24,6%, FV/ MTHFR в 11,5% и сочетанием PAI- I с другими генетическими аномалиями в 26,2% случаев, в группе сравнения - FV/ PAI- I в 14,5% и FV/ MTHFR в 5,5%.

Комбинации полиморфизмов играли большую роль в формировании перинатальных поражений ЦНС средней и тяжелой степени тяжести (рисунок 7).

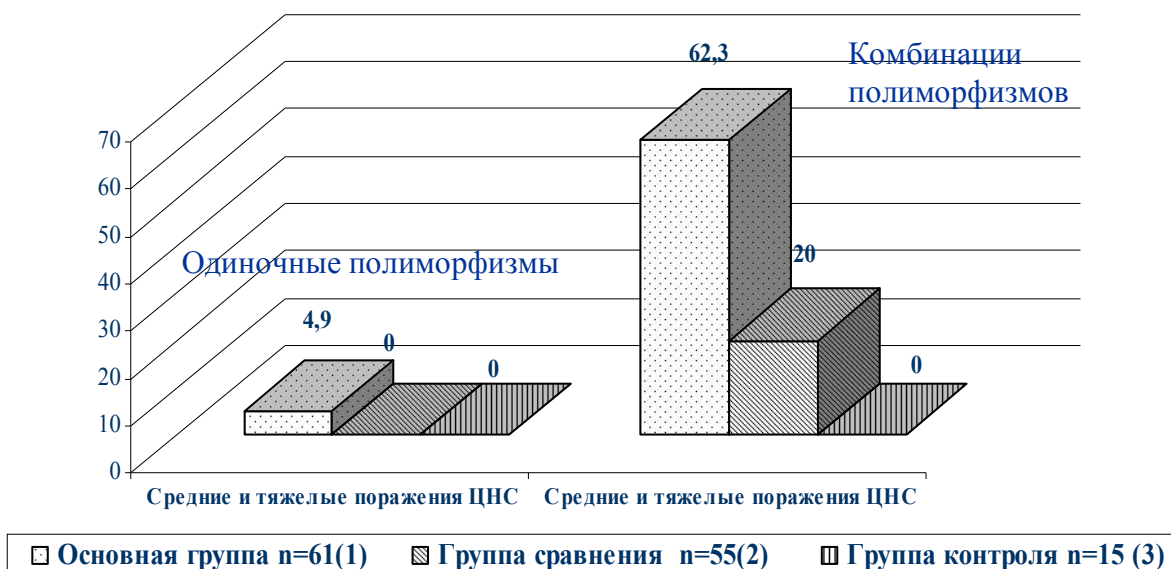


Рисунок 7. Оценка перинатальных поражений ЦНС новорожденных у пациенток с тромбогенными полиморфизмами в группах сравнения

Респираторный дистресс синдром новорожденных, также преобладал у пациенток с комбинированными тромбогенными полиморфизмами (рисунок 8).

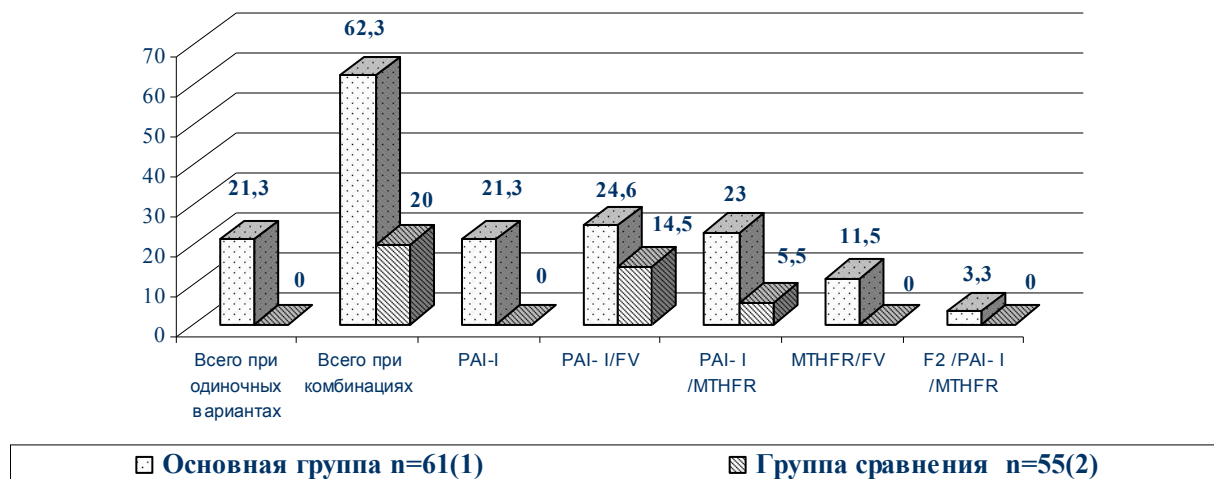


Рисунок 8. Респираторный дистресс синдром новорожденных у пациенток с тромбогенными полиморфизмами в группах сравнения

Перинатальные потери при ПП были у 7 пациенток (10%): все они имели комбинированные варианты генетических полиморфизмов: дефекта в гене FV(Arg 506 Gln), который сочетался с MTHFR C/T в 5 случаях (71,4%) и в 2 случаях с PAI- I 5G/4G (28,6%).

Полученные результаты легли в основу создания алгоритма прогнозирования предлежания плаценты (рис. 9).

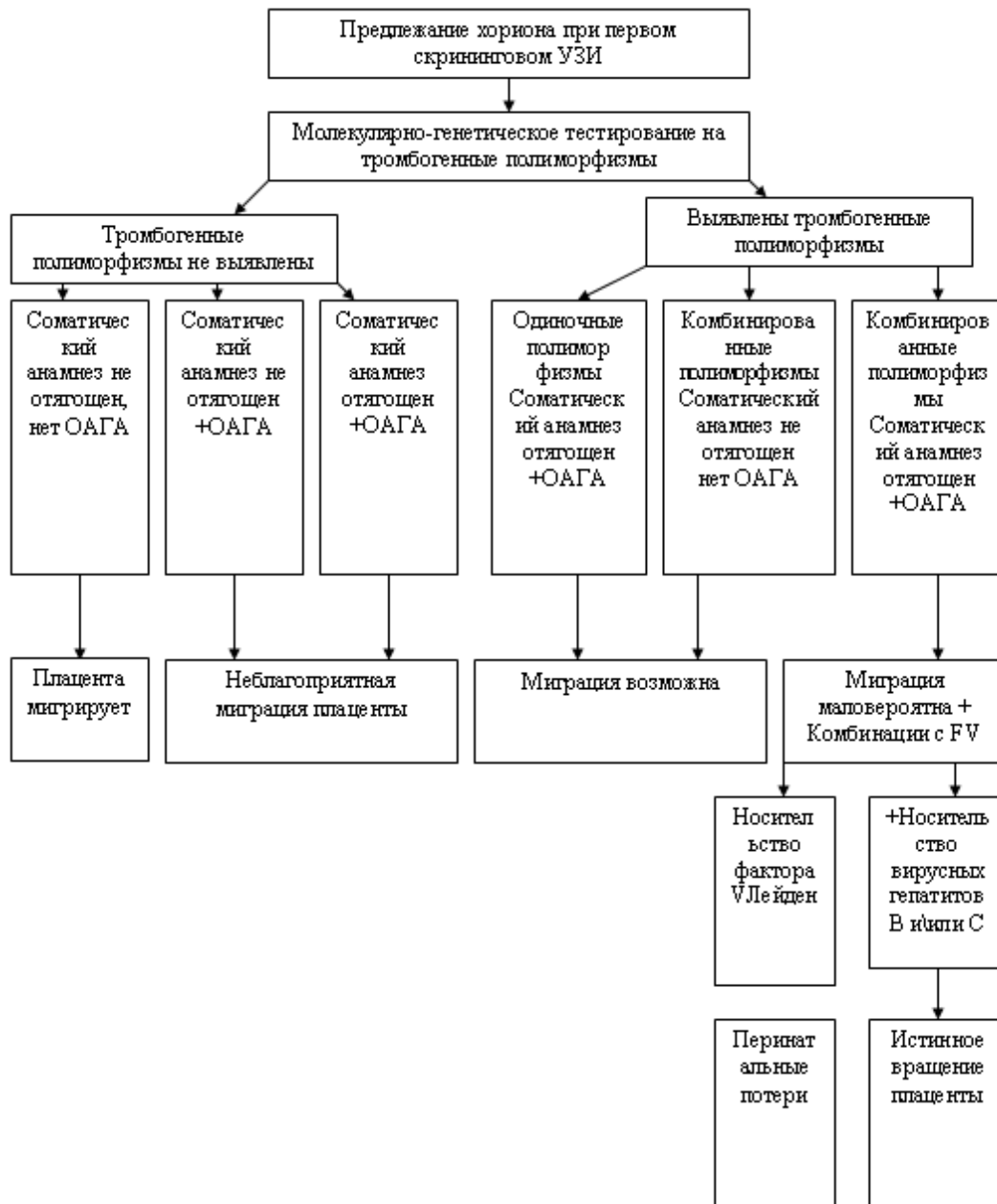


Рисунок 9. Клинико-лабораторное прогнозирование у пациенток с предлежанием хориона в первом триместре формирования предлежания плаценты и его неблагоприятных исходов для матери и плода

Принимая во внимание результаты нашего исследования, можно предположить, что предлежание хориона, встречающееся в первом триместре, является вариантом нормы и обусловлено относительно большей площадью плаценты по отношению к полости матки, по сравнению таковыми соотношениями в более поздние сроки беременности. Но изначально предлежание хориона у пациенток с гипертензионным синдромом, эндокринными заболеваниями, носительством вирусных гепатитов В и С, комбинацией факторов врожденного тромбогенного риска при доминирующей частоте полиморфизма FV и PAI- I, первично формируют морфофункциональную не-

достаточность плаценты. Первичная плацентарная недостаточность предлежащей плаценты проявляется частотой угрозы прерывания до 100% случаев в третьем триместре, гипотрофией новорожденных в 84,3% случае и подтверждается результатами эхоскопических исследований. По-видимому, морфофункциональная недостаточность этих плацент, усугубленная персистирующими аутоиммунными процессами и вирусной инфекцией, является основной причиной их неспособности к миграции, особенно в условиях поствоспалительных и посттравматических изменений в эндометрии. Неизбежное преждевременное старение несостоятельной плаценты уже в начале третьего триместра сопровождается формированием нижнего сегмента, тем самым запуская кровотечение, которое всегда является показанием к досрочному оперативному родоразрешению при ПП. Наличие у пациентки с ПП сочетаний генетических полиморфизмов является фактором риска кровотечения ранее 33 недель беременности. Факторами риска кровотечения, требующего удаления матки, и перинатальных потерь являются гипертензионный синдром и комбинации генетических полиморфизмов. Дополнение их сочетания персистенцией вирусов гепатитов В и С достоверно способствует формированию истинного вращения плаценты.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, способствующими предлежанию хориона, являются самопроизвольные аборты (RR 65,7; 95% ДИ 9,3-49,5), хронические воспалительные заболевания гениталий (RR 22,8; 95% ДИ 5,7-92,3) и искусственные аборты (RR 4,9; 95% ДИ 2,9-8,4). Факторами, тормозящими миграцию предлежащего хориона, являются гормональнозависимые заболевания гениталий – миома матки и эндометриоз (RR 34,3; 95% ДИ 4,7-247,5), контрацепция ВМС (RR 22,8; 95% ДИ 1,8 - 15,5), бесплодие (RR 10,7; 95% ДИ 3,9-29,1), эндокринные заболевания (RR 10,7; 95% ДИ 2,5-45,4), гипертензионный синдром (RR 4,8; 95% ДИ 3,1-7,4), а также носительство вирусов гепатита В и С (RR 26,8; 95% ДИ 6,5-109,9).
2. Тромбогенные генетические аномалии выявляются статистически значимо чаще (87,1%) у беременных с предлежанием плаценты, чем у беременных с миграцией предлежащего хориона (36,7%) и у беременных с физиологической плацентацией (15%), при этом комбинации патологических аллелей встречаются в три раза чаще при предлежании плаценты, чем при мигрирующем хорионе и отсутствуют при физиологической плацентации.
3. Аллели гомо/гетерозигота определяются в 36,8% только при предлежании плаценты, а сочетания гетеро/гетерозигот встречаются в три раза чаще, чем при миграции предлежащего хориона (63,2% и 20,0%). Комбинации генетических дефектов в 50,8% случаев при предлежании плаценты и в 20% случаев при миграции предлежащего хориона сочетаются с полиморфизмом в гене PAI-I. Аномальные аллели

- ли генов PAI-I/FV определены в 24,6% случаев в основной группе и в 14,5%, в группе сравнения.
4. У пациенток с предлежанием плаценты при комбинации генетических дефектов отягощенный акушерский анамнез встречается в 3,3 раза чаще, чем в группе сравнения, отягощенный тромботический анамнез – в 4,6 раз чаще и в 3,7 раза чаще был отягощен семейный тромботический анамнез. Носительство тромбогенных полиморфизмов увеличивает риск формирования предлежания плаценты (RR) в 5,8 раз (95% ДИ 3,6 - 9) , а комбинации генетических дефектов увеличивают риск (RR) предлежания плаценты и отсутствие ее миграции в 7,4 раза (95% ДИ 4,03-13,59).
 5. Беременность у пациенток с предлежанием плаценты достоверно чаще, по сравнению таковой у женщин с миграцией хориона и физиологической плацентацией, в первом триместре характеризуется плацентацией по задней стенке (68,6, 18,7% и 6,0%), наличием кистозного желтого тела (82,8%, 28,7% и 15,0%) и осложняется кровомазанием (55,7%, 30,0% и 4,0%) на фоне ретрохориальной гематомы (67,1%, 18,7% и 6,0%), а во втором триместре - угрозой прерывания (92,9%, 16,7% и 11,0%) и анемией (55,7%, 34,0% и 29,0%), которые прогрессируют в третьем триместре на фоне эхоскопических маркёров плацентарной недостаточности: утолщения плаценты, гемодинамических нарушений и СЗРП.
 6. Родоразрешение пациенток с предлежанием плаценты по экстренным показаниям до 34 недель проводится в 90,6% случаев на фоне носительства сочетаний генетических полиморфизмов, тогда как в более поздних сроках - только в 23,7% случаев ($p < 0,001$). У пациенток с гистерэктомией по поводу послеродового кровотечения комбинации генетических полиморфизмов выявляются в 92,3% случаев, а при истинном вращении плаценты в сочетании с носительством вирусов гепатитов В и/или С в 100 % случаев.
 7. Перинатальные потери при предлежании плаценты наблюдаются в 10,0% случаев, а матери этих новорожденных являются носительницами дефекта в гене FV(Arg 506 Gln), который сочетается с MTHFR C/T в 71,4% случаев и PAI-I 5G/4G в 28,6% случаев
 8. Проведение у беременных с предлежанием хориона в первом триместре оценки акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья, а также обследования на носительство комбинаций тромбогенных полиморфизмов позволяет прогнозировать формирование предлежания плаценты и его неблагоприятные исходы для матери (кровотечения, требующие хирургического вмешательства) и плода (перинатальные потери, недоношенность, гипотрофию).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе предгравидарной подготовки пациенток с привычным невынашиванием, наличием тромботического анамнеза, гипертензионного синдрома и эндокринных заболеваний, наряду с исследованием тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, необходимо обследование на носительство тромбогенных ДНК-полиморфизмов (FV (G1691A), F2 (20210 G/A), MTHFR(C677/T), PAI- I (-675 4G/5G)).
2. При выявлении у таких пациенток носительства генетических полиморфизмов показана профилактика предлежания хориона на предгравидарном этапе и в первом триместре: коррекция эндокринных и гемостазиологических нарушений.
3. Беременные с предлежанием хориона в первом триместре и наличием эндокринных соматических и гинекологических заболеваний, отягощенного самопроизвольными абортами и бесплодием анамнеза, гипертензионного синдрома, носительством вирусных гепатитов В и С и тромбогенных ДНК- полиморфизмов (FV (G1691A), F2 (20210 G/A), MTHFR(C677/T), PAI- I (-675 4G/5G)) должны быть отнесены в группу риска по формированию предлежания плаценты с последующими лабораторным контролем эндокринного статуса и показателей гемостаза и коррекцией выявленных нарушений.
4. При формировании предлежания плаценты у вышеназванных пациенток наличие тромбогенных ДНК- полиморфизмов (FV (G1691A), F2 (20210 G/A), MTHFR(C677/T), PAI- I (-675 4G/5G)) резко повышает риск манифестации кровотечения в сроках до 34 недель и требует своевременной госпитализации их в стационары высокого риска.
5. У пациенток с наличием FV (G1691A) в комбинации с MTHFR(C677/T) или PAI- I (-675 4G/5G) высок риск перинатальных потерь, а у пациенток с сочетанием комбинаций полиморфизмов и носительства вирусов гепатитов высок риск истинного вращения предлежащей плаценты, что требует выбора оптимального срока родоразрешения и готовности к борьбе с возможными осложнениями для матери и новорожденного.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мяделец, И.А. Характеристика здоровья у женщин с предлежанием плаценты, особенности течения беременности и исходы родов для матери и плода: тез. / И.А. Мяделец, Н.И. Фадеева // Материалы IX городской науч.–практич. конф. молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» 17 ноября. – Барнаул, 2009. – С. 80-81.
2. Мяделец, И.А. Особенности соматического, репродуктивного здоровья у женщин с патологической плацентацией. Особенности течения беременности, родов и их новорожденных: тез. / И.А. Мяделец, // Материалы 4 регион. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 207-208.
3. **Мяделец, И.А. Влияние генетических тромбогенных алельных полиморфизмов на течение беременности в первом триместре у беременных с предлежанием хо-**

- риона / И.А. Мяделец, Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк // Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. Серия «Медицина». Акушерство и гинекология. – 2011. - № 5. – С. 40-44.
4. Мяделец, И.А. Особенности репродуктивного и соматического здоровья пациенток с предлежанием плаценты: / И.А. Мяделец, Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк, И.Г. Брусенцов // *Мать и дитя в Кузбассе. Клинич. и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщин. Спецвыпуск.* – 2011. - № 1. – С. 92-94.
 5. Мяделец, И.А. Факторы риска предлежания хориона и нарушения его миграции во втором триместре / И.А. Мяделец // Вестн. НГУ. Серия «Биология». – 2011. – Вып. 2. – С. 253.
 6. Мяделец, И.А. Характеристика генетических тромбогенных полиморфизмов у беременных с предлежанием плаценты: тез. / И.А. Мяделец, Г.В. Сердюк // Вестн. Рос. гос. ун-та. Спец. выпуск. – 2011. - № 1. – С. 27.
 7. Мяделец, И.А. Частота и структура тромбогенных полиморфизмов у пациенток с предлежанием плаценты: тез. / И.А. Мяделец, Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк // *Материалы мед. раздела 8 науч.-практич. конф. молодых ученых 24.11.2011 г.* – С. 65-67.
 8. Мяделец, И.А. Особенности течения беременности у женщин с тромбогенным полиморфизмами предлежанием плаценты / И.М. Мяделец, Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, И.А. Карбышев // Вестн. НГУ. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 110-115.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АП – артерия пуповины
БФПП – биофизический профиль плода
ВМК – внутриматочные контрацептивы
ДИ – доверительный интервал
ДМ – доплерометрия
КСК – кривые скоростей кровотока
КТГ – кардиотахография
МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
КГБУЗ – Краевое Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения
НМЦ – нарушение менструальной функции
НРФ – нарушение репродуктивной функции
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПП – предлежание плаценты
НП – низкая плацентация
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СЗРП – синдром задержки развития плода
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ФПК – фетоплацентарный комплекс
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
RR – относительный риск
РАI-I – ингибитор активатора плазминогена I типа
FV Лейден – фактор FV Лейден
FII – мутация протромбина

Подписано в печать

Формат 60x90/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая.
Гарнитура Таймс Нью Роман. Тираж 100 экз. Объем 1,0 п. л. Заказ №
Алтайский государственный медицинский университет
г. Барнаул, пр. Ленина, 40

