

На правах рукописи

Сахабутдинова Елена Петровна

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Уфа - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Тетелютина Фаина Константиновна

Официальные оппоненты:

Мальцева Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор (Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации), профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Казачкова Элла Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации), профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сайт www.bashgmu.r .

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

**Валеев Марат
Мазгарович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время преэклампсия, являясь одним из самых распространенных осложнений беременности, занимает ведущее место среди причин материнской смертности [3, 130]. Современные представления о причинах развития преэклампсии позволяют говорить о мультисистемном патологическом состоянии, возникающем со второго триместра беременности и характеризующимся артериальной гипертензией с протеинурией, а также отеками, клиническими проявлениями полиорганной недостаточности [6, 119, 115, 130]. Нередко это осложнение беременности сопровождается плацентарной недостаточностью, гипоксией и задержкой развития плода, являясь основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных [14, 45, 65, 98, 105, 108, 137, 173]. Адаптация новорожденных в постнатальном периоде, а также последующее развитие ребенка данного контингента беременных соответственно нарушаются [2, 9, 68, 83, 98, 130].

В роли провоцирующих факторов в развитии дисфункции эндотелия при преэклампсии чаще всего рассматриваются свободные жирные кислоты, пероксиды липидов, продукты деградации фибриногена и фрагменты микроворсин синцитиотрофобласта, попавшие в кровоток [5, 115]. Продукты распада клеток, в частности их мембран, могут высвобождаться в межклеточное пространство и сосудистое русло, экскретироваться в мочу и околоплодные воды. Нельзя при этом исключить их участие в нарушениях, происходящих в сосудах плаценты. Ряд исследований указывают, что при преэклампсии в плаценте увеличивается количество коллагена и возрастает активность ферментов, которые участвуют в биосинтезе белка, отмечается рост суммарного содержания гликопротеинов в околоплодных водах при задержке развития плода [64, 144]. Можно предположить, что указанные изменения в плаценте участвуют в формировании плацентарной недостаточности.

В доступной нам современной литературе имеется недостаточная информация о направленности изменений показателей обмена биополимеров соединительной ткани, а именно коллагеновых белков, гликозаминогликанов и гликопротеинов в организме беременных при плацентарной недостаточности в условиях развития преэклампсии. Между тем, эти данные позволили бы принять научно-обоснованные меры по прогнозированию, коррекции и профилактике указанной патологии. Поскольку клинические симптомы плацентарной недостаточности при наличии преэклампсии вторичны после изменений в соединительной ткани, изучение показателей биополимеров соединительной ткани позволит выявить начальные преморбидные изменения в плаценте до развития симптомокомплекса острого гипоксического состояния плода, а при развившемся осложнении - установить симптомы перехода функциональных изменений в дистрофические с целью предупреждения тяжелых осложнений для матери и плода.

Цель исследования. Улучшение течения периода гестации и перинатальных исходов на основе совершенствования методов доклинической диагностики плацентарной недостаточности при преэклампсии по изучению показателей обмена биополимеров соединительной ткани.

Задачи исследования

1. Выявить особенности течения гестации, исходы для матери и плода при плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией.

2. Оценить морфофункциональное состояние плацентарной системы у беременных с плацентарной недостаточностью при преэклампсии.

3. Оценить показатели обмена биополимеров (коллагеновых белков, гликозаминогликанов и гликопротеинов) в биологических жидкостях (сыворотка крови, околоплодные воды) наблюдаемых женщин.

4. На основании состояния обмена биополимеров соединительной ткани разработать критерии диагностики доклинических нарушений в системе “мать-плацента-плод” у беременных женщин с преэклампсией при плацентарной недостаточности.

Научная новизна. Выявлено, что течение гестационного периода у женщин с преэклампсией и плацентарной недостаточностью характеризуется высокой частотой осложнений беременности, родов для матери и плода на фоне инволютивно-дистрофических и воспалительных изменений в плаценте. Впервые проведена оценка метаболического статуса соединительной ткани, получены новые сведения о роли нарушений в обмене коллагеновых белков, представлены ранее неизвестные данные об изменениях содержания отдельных фракций гликопротеинов в биологических жидкостях в процессе развития плацентарной недостаточности и преэклампсии. Впервые установлено, что в изменениях гликопротеинов в биологических жидкостях у беременных на фоне развития плацентарной недостаточности закономерным является преобладание остатков фукозы и сиаловых кислот, что следует связать с изменениями спектра гликопротеинов, подтверждающих наличие деструкции соединительной ткани, а также системного воспалительного ответа. Доказана прямая корреляционная зависимость метаболизма соединительной ткани от степени тяжести плацентарной недостаточности при преэклампсии путем исследования продуктов метаболизма в околоплодной жидкости и сыворотке крови беременных женщин. Полученные сведения о сдвигах в метаболизме биополимеров соединительной ткани расширят имеющиеся представления о патогенезе преэклампсии, раскроют биохимические механизмы формирования плацентарной недостаточности и задержки развития плода.

Практическая значимость работы. Установлена высокая частота осложнений гестационного периода для матери и плода. Показана существенная роль процессов дегградации соединительной ткани в развитии патологии плаценты при преэклампсии. Установлена высокая степень корреляции и зависимости уровней изменений показателей обмена коллагеновых белков, гликозаминогликанов и гликопротеинов сыворотки крови, околоплодной жидкости от тяжести течения преэклампсии, клинических форм плацентарной недостаточности. Предложенный дополнительный способ ранней диагностики плацентарной недостаточности при преэклампсии позволит обоснованно начинать терапию до развития клинических симптомов данной патологии. Научно доказаны риски развития плацентарной недостаточности при преэклампсии. Выявлено, что нарушение метаболизма соединительной ткани по всем показателям в жидкостных средах представляет очень высокий относительный риск развития плацентарной недостаточности и зависит от тяжести преэклампсии. Концентрация метаболитов коллагеновых белков в динамике развития плацентарной недостаточности при преэклампсии на различных этапах лечения подтверждает своевременность и эффективность тактики ведения. Проведенные исследования позволят выделить особенности клинического течения беременности с симптомами плацентарной недостаточности при преэклампсии.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения. Результаты исследований и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в работе родильного дома и женской консультации Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Родильный дом №3 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», в консультативно-диагностическом отделении акушерской и гинекологической патологии Перинатального центра Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», а также в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии, клинической биохимии и лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения диссертации и этапные результаты исследования представлены и обсуждались на V, X Всероссийских Форумах «Мать и дитя» (Москва, 2009); межрегиональной конференции, посвященной 15-летию факультету повышения квалификации и постдипломной подготовки (Ижевск, 2006); научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и онкогинекологии» (Ижевск, 2012); V Российской научно-практической конференции «Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема XXI века» (Ижевск, 2012); II, III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2012, 2013); IX международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2015); II Общероссийском конгрессе «Уральские чтения» (Екатеринбург, 2015); совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 9 – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации, 3 информационных письма для врачей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 163 листах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы представлен 186 авторами (126 отечественными и 60 иностранными авторами). Работа иллюстрирована 48 таблицами, 15 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение беременности, родов у женщин с преэклампсией находится в прямой зависимости от степени ее тяжести, сопровождается невынашиванием и недонашиванием на фоне плацентарной недостаточности, гипоксии и задержки развития плода, прогрессирования экстрагенитальной патологии.

2. Плацентарная недостаточность на фоне преэклампсии обусловлена аномалиями развития плаценты, нарушением созревания ворсинчатого дерева, инволютивно-дистрофическими, воспалительными изменениями последа.

3. Изменения показателей биополимеров соединительной ткани у беременных женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии

характеризуют нарастание процессов деградации соединительной ткани, сопровождающееся достоверным увеличением фракций гидроксипролина, гликопротеинов, ферментов их метаболизма (фукозидаза, гиалуронидаза) в сыворотке крови и околоплодных водах, обусловленным деструктивными изменениями в соединительной ткани, активацией воспалительного процесса в сосудистом русле, в том числе в плацентарных сосудах.

4. Комплексная оценка клинико-лабораторных показателей, результаты гистологического исследования плаценты, усиление катаболических процессов соединительной ткани в жидкостных средах характеризуют развития плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией.

Личный вклад автора. Весь процесс гестации беременные, роженицы и родильницы находились под наблюдением автора. Комплекс клинико-лабораторных исследований и собранный материал обработан и проанализирован автором лично.

Разработка дизайна исследования, анализ литературных данных, сбор, обработка, статистический анализ материала и написание диссертации и автореферата выполнены лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2006 по 2012 гг. Исследования проводились на базе женской консультации и родильного дома БУЗ УР «Родильный дом №3» МЗ УР (главный врач А.Н. Лапин), консультативно-диагностического отделения акушерской и гинекологической патологии и перинатального центра БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (главный врач, к.м.н. Н.А. Михайлова), являющихся клиническими базами ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, с получением добровольного информированного согласия женщин в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМА МЗ РФ, аппликационный №354 от 24.09.2006 года.

Основные положения, выводы и практические рекомендации основаны на проведении наблюдения за 197 беременными и роженицами и анализе медицинских документов. Группа наблюдения представлена 145 (73,6%) пациентками, течение беременности которых осложнилось ПН на фоне преэклампсии. Из них у 98 (49,7%) (I подгруппа) беременность осложнилась плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести и у 47 (23,9%) (II подгруппа) - на фоне преэклампсии тяжелой степени тяжести. В группу сравнения вошли 52 (26,4%) беременных женщин, не имеющих клинических признаков плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Критерии включения в группу наблюдения: наличие преэклампсии; возраст от 16 лет до 40 лет; плацентарная недостаточность. Критерии включения в I подгруппу наблюдения: наличие преэклампсии умеренной степени. Критерии включения во II подгруппу наблюдения: наличие преэклампсии тяжелой степени.

Критерии исключения из группы наблюдения: дисплазия соединительной ткани; аутоиммунные заболевания; хроническая соматическая патология в стадии

декомпенсации; врожденные или приобретенные пороки сердца; оперированные пороки сердца; инфекционные заболевания: гепатит; беременность после применения ВРТ; бесплодие в анамнезе; возраст младше 16 и старше 40 лет.

Возраст женщин колебался от 16 до 40 лет, достоверно в группах не отличался, в среднем составил - $24,8 \pm 4,3$ (I подгруппа), $25,6 \pm 4,8$ (II подгруппа) и - $24,6 \pm 3,7$ лет (группа сравнения) ($p > 0,05$).

Оценка состояния беременных, внутриутробного плода и новорожденного проводилась по результатам общих клинических методов исследования, изучению клинико-лабораторных показателей в динамике гестации согласно приказа от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», клиническими рекомендациями "Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденному Письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.09.2013 года №15-4/10/2-7138.

Сведения из анамнеза, результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования (содержание общего билирубина, АСТ, АЛТ, протромбиновый индекс, фибриноген, общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, АЧТВ), полный анализ мочи, микроскопические мазки из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры заносились в разработанные индивидуальные регистрационные карты.

Морфофункциональное исследование плаценты проводилось с окраской по Ван-Гизону по данным экспертно-компьютерной системы прогнозирования состояния здоровья детей по результатам патогистологического исследования плаценты, разработанной А.П. Миловановым и В.К. Гасниковым (Ижевск, 2001).

Исследование состояния метаболизма соединительной ткани у беременных с плацентарной недостаточностью при преэклампсии проведено в сыворотке крови в сроке беременности 15-16, 20-24 недели беременности, при госпитализации в роддом на родоразрешение и амниотической жидкости в родах при отхождении вод без примеси крови в лаборатории клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (заведующий кафедрой профессор, д.м.н. П.Н. Шараев). Изучение метаболизма коллагена проведено по количественному определению специфичного для этого белка аминокислоты - свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП). Метаболизм гликопротеинов изучали путем количественного определения свободной, олигосвязанной и белоксвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови, а также олигосвязанной и белоксвязанной фукозы в сыворотке крови и околоплодных водах. Обмен гликозаминогликанов изучали по изменению концентрации фукозидазы, гиалуронидазы в сыворотке крови (П.Н. Шараев, 2001).

Состояние внутриутробного плода оценивалось по результатам УЗИ, доплерометрического исследования кровотока в сосудах матери и плода на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «Алока SSD 1400», «Алока SSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония). Фетометрия проводилась по общепринятой методике в скрининговых сроках: 12-13, 20-21, 32-34 и 37-40 недель беременности. Кардиотокографическое исследование проводили с использованием аппаратов: МАК-02 «Ч» (Россия), Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Великобритания), с частотой ультразвукового датчика 1,5 МГц.

При оценке состояния новорожденного обращалось внимание на весо-ростовой показатель, оценку по Апгар, диагноз при рождении и нарушения здоровья в период наблюдения в условиях родильного дома.

Статистическая обработка материала проведена с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программного обеспечения *Microsoft Excel XP, Statistica 6.0*.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Обследуемые нами группы беременных были сопоставимы между собой по возрасту, уровню образования и социальному положению ($p > 0,05$). Большинство пациенток независимо от группы находились в возрастном диапазоне от 20 до 30 лет, однако каждая третья была в возрасте 30 лет и выше, что является фактором повышенного риска по развитию плацентарной недостаточности, подчеркивает медико-социальную значимость исследования и согласуется с результатами исследований О.С. Филиппова (2009) и И.В. Калиновской (2013).

Женщины преимущественно были первородящими: I подгруппа наблюдения - 83 ($84,7 \pm 4,9$ на 100 обследованных, II подгруппа - 40 ($85,1 \pm 5,2$) ($p > 0,05$). Обращает внимание, что 32% пациенток имели исходный дефицит массы тела.

На каждую беременную группы наблюдения пришлось 2,0 соматических заболевания, что в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения - 0,7. В структуре заболеваемости у беременных с ПН при преэклампсии лидируют заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта ($p < 0,001$), а также железодефицитная анемия ($p < 0,01$).

До наступления беременности на каждую пациентку в группе наблюдения приходилось 0,8 гинекологических заболеваний и в группе сравнения - 0,5. Нарушения формирования и функции плаценты могут быть обусловлены хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, которые лидируют в гинекологической патологии, и гинекологическими эндокринопатиями, в частности нарушениями менструальной функции в 48,6%.

Прогностически важным в развитии преэклампсии является появление артериальной гипертензии, патологической прибавки массы тела за неделю и отеков тела. При умеренной преэклампсии патологическая прибавка массы тела за неделю установлена у 57 (58,2%), при тяжелой преэклампсии у 37 (78,7%) и регистрация ее была с $25,4 \pm 0,5$ недель ($p < 0,001$), в группе сравнения - у 7 (13,5%) беременных женщин.

У наблюдаемых беременных выявлена высокая частота осложнений беременности и прогрессирования экстрагенитальной патологии (таблица 1).

Таблица 1 - Структура заболеваний женщин во время беременности (P±m)

Заболевания	I подгруппа наблюдения n=98		II подгруппа наблюдения n=47		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Угроза прерывания беременности	24	24,5±2,6 ***	21	44,7±4,2 ***	7	13,5±4,7
Преэклампсия умеренной степени	98	100	12	25,5±3,5	-	-
Преэклампсия тяжелой степени	-	-	47	100	-	-
Плацентарная недостаточность	51	52,0±5,1	25	53,2±4,3	-	-
Хроническая гипоксия плода	47	48,0±4,6	24	51,1±4,9	-	-
Вульвовагинит	23	23,5±2,4 ***	11	23,4±3,5 ***	4	7,7±3,7
Прогрессирование экстрагенитальной патологии	37	37,8±3,1 ***	34	72,3±3,8 ***	8	15,4±5,0
Грипп, ОРВИ	13	13,3±1,3	8	17,0±2,3	5	9,6±3,9
Всего	293		180		24	

У беременных с преэклампсией тяжелой степени тяжести и плацентарной недостаточностью угроза прерывания беременности выявлена на 45,2% чаще, чем при умеренной преэклампсии. Прогрессирование экстрагенитальной патологии на 47,7%, в связи с чем каждая вторая беременная группы наблюдения получила стационарное лечение в течение беременности и только каждая седьмая из группы сравнения ($p < 0,001$).

Оценивая течение беременности внутри группы наблюдения, выявлена сильная корреляционная зависимость высокой степени связи между тяжестью течения преэклампсии и степенью тяжести ПН ($r = +4,36$, $p < 0,01$), а также степенью тяжести гипоксии плода ($r = +0,38$, $p < 0,05$). Степень тяжести преэклампсии находилась также в прямой корреляционной зависимости высокой степени связи от нарастания тяжести экстрагенитальной патологии ($r = +0,32$, $p < 0,05$).

Значительный интерес при оценке ХПН представляет изучение толщины плаценты. Истончение плаценты было диагностировано достоверно чаще во II подгруппе наблюдения $31,9 \pm 6,8$ на 100 обследованных, чем в I подгруппе наблюдения $6,1 \pm 2,4$ на 100 обследованных ($p < 0,001$), что согласуется с результатами исследований Г.М. Савельевой и соавт. (2009) и М.В. Федоровой и соавт. (2008). Так же и утолщение плаценты чаще встречалось во II подгруппе наблюдения у $17,0 \pm 5,5$ на 100 обследованных, чем в I подгруппе наблюдения у $3,1 \pm 1,8$ на 100 обследованных ($p < 0,05$) и группе сравнения ($p < 0,01$), что обусловлено адаптационными процессами развития компенсаторно-приспособительных реакций и отечными проявлениями. Несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку является одним из признаков хронической плацентарной недостаточности. Критерием преждевременного созревания плаценты мы считали созревание II степени до 32 недель и III степени до 36 недель беременности. При проведении эхографического исследования нами было установлено преждевременное созревание плаценты у $14,3 \pm 3,5$ на 100 обследованных в I подгруппе наблюдения и у $34,0 \pm 6,9$ на 100 обследованных во II подгруппе наблюдения ($p < 0,001$).

Маловодие при преэклампсии является проявлением атрофических процессов в ворсинах в составе слоя цитотрофобласта на фоне прогрессирующей ПН. При оценке количества околоплодных вод установлено, что маловодие

встречается в 2,5 раза чаще у беременных с преэклампсией тяжелой степени - у 29,8±6,8 на 100 обследованных, чем у беременных с умеренной степенью преэклампсии - 12,2±3,3 на 100 обследованных ($p<0,05$) и к группе сравнения (3,8±2,7 на 100 обследованных), соответственно, в 7,8 и 3,2 раза ($p<0,001$).

Основным проявлением ПН при преэклампсии считается раннее проявление задержки развития плода (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика задержки развития плода по данным ультразвуковой фетометрии ($P\pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98		II подгруппа наблюдения n=47		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	$P\pm m$	абс. ч.	$P\pm m$	абс. ч.	$P\pm m$
II триместр						
ЗРП Iст.	4	4,1±2,0*	8	17,0±5,5**#	-	-
ЗРП IIст.	1	1,0±1,0	2	4,2±2,9*#	-	-
ЗРП IIIст.	-	-	2	4,2±2,9*#	-	-
III триместр						
ЗРП Iст.	8	8,2±2,8	2	4,2±2,9	-	-
ЗРП IIст.	2	2,0±1,4	4	8,5±3,8	-	-
ЗРП IIIст.	-	-	2	-4,2±2,9*#	-	-
Всего	15	15,3±3,6**	20	42,6±7,2***###	-	-

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: # – $p<0,05$, ### - – $p<0,001$.

У беременных с проявлениями тяжелой степени преэклампсии ЗРП выявлена в 2,8 раза чаще по отношению к пациенткам с умеренной преэклампсией ($p<0,001$). Со II триместра беременности у каждой третьей пациентки II подгруппы наблюдения диагностировалась ЗРП (34,7%), что в 5 раз выше, чем при преэклампсии умеренной степени тяжести.

При преэклампсии тяжелой степени и ПН снижение маточно-плацентарного кровотока со II триместра беременности более выражено относительно группы сравнения. В целом, нарушение кровотока при доплерометрическом исследовании в I подгруппе наблюдения выявлено у 19,4±3,8 на 100 обследованных, во II подгруппе наблюдения у 31,9±3,6 на 100 ($p<0,001$). Во II триместре беременности состояние гемодинамики в маточных артериях в I и II подгруппах наблюдения характеризовалось достоверным снижением интенсивности кровотока относительно группы сравнения, что выражалось в повышении значений ИР и ПИ ($p<0,05$). В III триместре беременности достоверная разница в показателях индекса резистентности относительно группы сравнения имела место в обеих подгруппах наблюдения, в I - 0,55±0,02 и во II - 0,56±0,02 ($p<0,05$).

По данным доплерометрического исследования кровотока в артерии пуповины плода в сроке гестации 20-26 недель у обследованных II группы наблюдения показатель ИР 0,79±0,04 и 0,65±0,01 ($p<0,001$) и ПИ, соответственно, 1,19±0,07 и 1,09±0,05 ($p<0,05$) выше, чем в группе сравнения. Изменение кровотока в артерии пуповины плода в III триместре беременности не имело достоверной разницы ($p>0,05$). По результатам исследования мозгового кровообращения плода достоверная разница с группой сравнения показателя ИР выявлена во II подгруппе наблюдения в сроке беременности 20-26 недель 0,79±0,01 и 0,85±0,01 и в 30-34 недели 0,78±0,02 и 0,87±0,01 ($p<0,001$). Достоверное снижение кровотока в

средней мозговой артерии отмечено в сроке гестации 30-34 недель во II подгруппе наблюдения ПИ $1,77 \pm 0,04$ по отношению к группе сравнения $2,0 \pm 0,04$, ($p < 0,001$) и к I подгруппе наблюдения $1,90 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). В сроке гестации 37-40 недель достоверных различий показателей выявлено не было.

По результатам КТГ базальная частота сердечных сокращений не имела достоверных различий во всех обследуемых группах и составила в среднем от 133 до 158 уд/мин ($p > 0,05$). При анализе вариабельности базального ритма по амплитуде и частоте осцилляций, было выявлено его снижение у плодов беременных с преэклампсией. Амплитуда осцилляций в I - $9,1 \pm 1,5$ и II подгруппах наблюдения - $7,6 \pm 1,7$ была ниже, чем в группе сравнения $11,1 \pm 1,2$ ($p < 0,05$). Снижение амплитуды осцилляций до 2 уд/мин и менее – свидетельствует о тяжелой внутриутробной гипоксии плода. Частота осцилляций была достоверно ниже, соответственно, $7,1 \pm 1,2$ и $6,8 \pm 1,6$ ($p < 0,05$). Число акцелераций, свидетельствующих о благополучном состоянии плода, было меньше $7,7 \pm 1,1$ (в I подгруппе) и $7,1 \pm 1,7$ (во II подгруппе), чем в группе сравнения $9,6 \pm 0,9$ ($p > 0,05$). Зафиксированы редкие спонтанные неглубокие децелерации, но достоверной разницы в их числе и качестве мы не выявили. У беременных с преэклампсией средняя оценка КТГ была более низкой, соответственно, $7,5 \pm 0,6$ и $7,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), что указывает на хроническое внутриутробное страдание плода.

Пациентки II подгруппы наблюдения с прогрессированием преэклампсии были госпитализированы и родоразрешены в более ранние сроки беременности - $34,2 \pm 1,7$ недель, чем I подгруппы - $38,1 \pm 1,5$ недель и группы сравнения в $38,4 \pm 1,4$ недель ($p < 0,05$). У беременных с тяжелой преэклампсией и ПН преждевременные роды регистрировались в 18,5 раз чаще - $66,0 \pm 6,9$, чем при умеренной ПЭ - $4,1 \pm 2,0$ на 100 обследованных женщин соответственно ($p < 0,001$). Следует указать, что у 6 (12,8%) беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени были индуцированы очень ранние преждевременные роды в 22-27 недель, ранние преждевременные роды в 28-33 недель у 9 (19,1%) и преждевременные роды в 34-37 недель у 11 (23,4%) пациенток. Прослеживается прямая корреляционная зависимость высокой тесноты связи ($r = +0,32$, $p < 0,05$) между частотой преждевременных индуцированных родов и степенью тяжести ПН и преэклампсии.

Во II подгруппе наблюдения показатель кесарева сечения $53,2 \pm 7,3$ на 100 обследованных и был достоверно выше такового в I подгруппе - $33,7 \pm 4,8$ женщин ($p < 0,05$) и группе сравнения ($p < 0,01$). Показаниями к оперативному родоразрешению при умеренной преэклампсии и ПН помимо несостоятельного рубца на матке были анатомически и клинически узкий таз, тазовое предлежание плода в сочетании с отсутствием готовности родовых путей, аномалии родовой деятельности; при тяжелых формах преэклампсии и ПН: прогрессирование преэклампсии 18 (72,0%), выраженная ЗРП и ПН у 4 (16,0%) пациенток в сочетании с отсутствием готовности родовых путей, отягощенным акушерским анамнезом. Экстренным показанием была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, как вариант начавшегося тяжелого осложнения преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Обращает внимание, что осложнения родов через естественные родовые пути встречались в I подгруппе наблюдения в 58,5% случаев (на одну беременную – в среднем 0,6 осложнений), во II подгруппе наблюдения в 100% случаев (на одну беременную – в среднем 1,2 осложнения), в группе сравнения в 32,5% случаев (на одну беременную – в среднем 0,3 осложнений). Достоверно чаще в I подгруппе наблюдения в 18 ($18,4 \pm 3,9$) случаях, в II подгруппе наблюдения в 14 ($29,8 \pm 6,7$)

случаях ($p < 0,05$) диагностирована гипоксия плода во время родов на основании данных КТГ и по мекониальному окрашиванию околоплодных вод. Кроме того, в группе наблюдения отмечена высокая частота аномалий родовой деятельности, как показателя нарушения формирования всех звеньев родовой доминанты, в том числе звена: матка с системой плод-плацента ($p < 0,05$).

Масса новорожденных значительно отличалась от группы сравнения $3345,1 \pm 50,9$ граммов, в I подгруппе $3091,0 \pm 47,7$ и особенно во II подгруппе - $2130,3 \pm 91,8$ граммов ($p < 0,001$). Длина новорожденного у женщин II подгруппы наблюдения в среднем также была ниже и составила $45,1 \pm 0,66$ см ($p < 0,001$). Средняя масса новорожденных детей у пациенток, страдающих ПН при ПЭ во время беременности, зависела от степени тяжести заболевания и проявилась в прямой корреляционной зависимости с высокой теснотой связи ($r = +0,36$, $p < 0,05$).

При рождении состояние каждого третьего ребенка женщины I подгруппы наблюдения - 33 (33,7%) оценено по Апгар в 6-7 баллов и группы сравнения - 7 (13,5%). Во II подгруппе наблюдения отмечается заметное увеличение числа детей, родившихся в состоянии асфиксии, в том числе с оценкой по Апгар 6-7 баллов - 23 (45,1%), 4-5 баллов - 5 (9,8%), 1-3 балла - 2 (3,9%), что согласуется с данными Д.Ф. Угловой (2013). Один ребенок родился без признаков жизни с весом 490г. Перинатальные потери составили 2 случая (44,4%), один новорожденный родился в состоянии тяжелой степени асфиксии массой 550г., второй родился мертворожденным с массой тела 490г.

По данным наших исследований уровень перинатальной заболеваемости у новорожденных, рожденных женщинами с плацентарной недостаточностью на фоне тяжелой преэклампсии в 5 раз, на фоне умеренной преэклампсии в 3 раза выше, чем в группе сравнения (таблица 3).

Таблица 3 - Болезни новорожденных у женщин сравниваемых групп (на 100 родившихся)

Заболевания	I подгруппа наблюдения n=98		II подгруппа наблюдения n=45		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Конъюгационная желтуха	8	8,2±2,8*#	10	21,2±6,0***#	4	7,7±3,7
Гипотрофия новорожденного	10	10,2±3,1#	12	25,5±6,4*#	2	3,8±2,7
Внутриутробное инфицирование	8	8,2±2,8#	12	25,5±6,4***#	3	5,8±3,2
Перинатальное поражение ЦНС	12	12,2±3,3###	16	34,0±6,9***##	3	5,8±3,2
Синдром дыхательных расстройств	1	1,0±1,0###	19	40,4±7,2***## #	-	-
Врожденный порок развития	2	2,0±1,4	3	6,4±3,6	2	3,8±2,7
Всего	41		72		14	

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Частота конъюгационной желтухи у детей группы наблюдения зависела от тяжести проявлений осложнений гестации. При рождении достоверно чаще диагностирована гипотрофия плода различной степени тяжести во II подгруппе

25,5±6,4 на 100 родившихся ($p<0,05$). Течение беременности на фоне длительной ПН при преэклампсии с наличием гипертензивного синдрома привели к достоверно более частому перинатальному поражению ЦНС у детей II подгруппы наблюдения 34,0±6,9 на 100 родильниц относительно I подгруппы наблюдения 12,2±3,3 и группы сравнения - 5,8±3,2 ($p<0,01$). Синдром дыхательных расстройств у новорожденных детей статистически достоверно чаще встречался во II подгруппе наблюдения в связи с высокой частотой преждевременных родов ($p<0,001$). Во время пребывания в стационаре у детей в раннем неонатальном периоде достоверно чаще были выявлены внутриутробные инфекции младенцев женщин II подгруппы наблюдения 25,5±6,4 на 100 родившихся ($p<0,01$).

Исследование морфологической структуры плацент проводилось совместно с кафедрой патологической анатомии. Выявлены сочетания различных микроморфологических признаков инфекционного генеза. В последах женщин II подгруппы наблюдения установлено 141 признак инфекционной патологии - в среднем 3,0 на одну плаценту, в I подгруппе - 220 и 2,2 признака, в группе сравнения - 79 и 1,5, соответственно. Достоверно чаще на 100 обследованных встречались поражение межворсинчатого пространства - интервиллузит экссудативный: в I подгруппе наблюдения 47,9±5,0 и II подгруппе наблюдения 53,2±7,8 по отношению к группе сравнения - 28,8±6,3 ($p<0,05$), базальный децидуит во II подгруппе - 65,9±6,9 по отношению к группе сравнения - 36,5±6,7 ($p<0,01$), париетальный хориодецидуит во II подгруппе - 68,1±6,8 по отношению к группе сравнения - 44,2±6,9 ($p<0,01$).

При оценке инволютивно-дистрофических изменений плаценты нарушение созревания ворсинчатого дерева представлено в основном диссоциированным типом созреванием ворсин хориона или вариантом дифференцированных промежуточных ворсин, что указывает на патологическую незрелость плаценты. Вариант промежуточных дифференцированных ворсин, являющийся маркером повреждений плацентарной системы и обусловлен остановкой развития ворсинчатого дерева во II триместре беременности, во II подгруппе наблюдения встречалось достоверно чаще, чем в I подгруппе наблюдения ($p<0,01$).

Относительная незрелость плаценты была представлена вариантом диссоциированного развития ворсинчатого хориона, при котором наблюдаются все разновидности созревания ворсин (участки нормального, преждевременного и запоздалого развития плацентарной ткани), наибольшая частота которого была отмечена во II подгруппе наблюдения и составляла 61,7±8,5 на 100 наблюдений ($p<0,001$), что в 1,6 раза чаще, чем при умеренной преэклампсии ($p<0,01$) и в 3,5 раза по отношению к практически здоровой группе ($p<0,0001$). Появление этого маркера свидетельствовало о повышении потребностей в усиленной оксигенации плодовой крови при выраженной хронической внутриутробной гипоксии плода.

Установлено, что инволютивно-дистрофические изменения плаценты их частота и выраженность зависит от тяжести преэклампсии и ПН. Выявлена прямая корреляционная зависимость частоты диссоциированного типа созревания ворсин хориона ($r=+0,36$, $p<0,05$) и наличия промежуточных дифференцированных ворсин ($r=+0,41$, $p<0,05$) от тяжести преэклампсии.

Картина хронической плацентарной недостаточности дополнялась наличием очагов патологической инволюции плаценты. У женщин II подгруппы наблюдения достоверно чаще 61,7±7,1, чем в I подгруппе наблюдения ($p<0,01$) и группе сравнения были выявлены: склероз стромы опорных и промежуточных ворсин ($p<0,05$), по отношению к группе сравнения фокальные некрозы эпителия ворсин

89,4±4,5 ($p<0,001$), синцитиальные почки «молодые» 68,1±6,8 ($p<0,05$), ишемические инфаркты 14,9±5,2 ($p<0,05$), кальциноз 55,3±7,3 ($p<0,01$) и по отношению к I подгруппе и группе сравнения синцитиальные почки «старые» 87,3±4,9 ($p<0,001$), парез сосудов 82,9±5,5 ($p<0,001$).

Комплекс компенсаторно-приспособительных реакций проявлялся компенсаторным ангиоматозом опорных ворсин, увеличением клеточных островков, мелкокистозным изменением цитотрофоблата, наличием синцитиально-капиллярных мембран и активных синцитиальных почек. В плацентах родильниц I подгруппы частота компенсаторного ангиоматоза ворсин и увеличение клеточных островков была выше, чем в II подгруппе и группе сравнения ($p<0,05$; $p<0,01$). Реже при преэклампсии и ПН выявлены синцитиальные капиллярные мембраны и активные синцитиальные почки по отношению к практически здоровой группе у пациенток I подгруппы наблюдения ($p<0,01$) и II подгруппы наблюдения ($p<0,01$; $p<0,001$) и между группами наблюдения ($p<0,001$). Так же характерно было резкое полнокровие (терминальных ворсин), сопровождающееся компенсаторным ангиоматозом. Гипертрофия терминальных и промежуточных ворсин обусловила их сближение и сужение межворсинчатого пространства. При длительном течении и нарастании тяжести преэклампсии степень выраженности кровенаполнения снижалась с одновременным повышением активности хориального эпителия и образованием синцитиальных почек, дистрофические и некротические нарушения принимали более выраженный характер.

Основным признаком плаценты при преэклампсии было преобладание склеротических изменений на фоне заметного снижения степени выраженности предшествующих признаков компенсаторно-приспособительных реакций. Четко прослеживалась взаимосвязь между степенью выраженности склероза и продолжительностью преэклампсии. К истинно патологическим процессам мы также относили циркуляторные, дистрофические, некротические, склеротические и воспалительные изменения.

Установлена прямая корреляционная зависимость средней степени тяжести между выраженностью паренхиматозной дистрофии и продолжительностью ($r=+0,32$, $p<0,05$), а также тяжестью преэклампсии ($r=+0,33$, $p<0,05$). При ПН и преэклампсии всегда обнаруживались псевдоинфаркты внутриворсинчатый фибриноид, отмечались массивные отложения «патологического» фибриноида.

Нами были рассчитаны различные риски для плода у обследуемых нами родильниц (таблица 4).

У беременных с ПН при преэклампсии риск гипоксического поражения ЦНС антенатального инфицирования и ВПР плода был выше по сравнению с практически здоровыми беременными и зависел от тяжести как ПН, так и преэклампсии.

Большое научное и практическое значение имеет биохимическое исследование процессов, происходящих при ПН и преэклампсии в ферментной системе основного межучного вещества соединительной ткани. Исследования показателей биополимеров соединительной ткани мы провели для того, чтобы выяснить предшествуют ли количественные изменения показателей обмена соединительной ткани клиническим проявлениям ПН при преэклампсии, изучение возможности использования биохимических тестов для ранней диагностики и оценки степени тяжести течения ПН при преэклампсии.

Таблица 4 - Характеристика риска плода у родильниц сравниваемых групп (P±m)

Показатель степени риска	I подгруппа наблюдения n=98		II подгруппа наблюдения n=47		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Риск гипоксического поражения ЦНС:						
высокий	29	29,6±4,6*##	25	53,2±7,3***##	7	13,5±4,7
средний	12	12,2±3,3	4	8,5±4,1	2	3,8±2,7
низкий	57	58,2±5,0***#	18	38,3±7,1***#	43	82,7±5,2
Риск антенатального инфицирования						
высокий	13	13,3±3,4	11	23,4±6,2	3	5,8±3,2
средний	17	17,3±3,8	12	25,5±6,4	7	13,5±4,7
низкий	34	34,7±4,8	21	44,7±7,3*	11	21,2±5,7
Риск врожденных пороков развития						
высокий	5	5,1±2,2	6	12,8±4,9	4	7,7±3,7
средний	12	12,2±3,3	8	17,0±5,5	9	17,3±5,2
низкий	18	18,4±3,9	19	40,4±7,2**	11	21,2±5,7

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: * - p<0,05, *** – p<0,001; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: # - p<0,05, ## - p<0,01.

Для оценки характера изменений метаболизма коллагена у беременных с нормальным течением беременности и осложненной ПН при преэклампсии умеренной и тяжелой степени, проведено определение маркеров метаболизма коллагена СГОП, ПСГОП (таблица 5).

При преэклампсии умеренной степени в сыворотке крови беременных женщин с ПН рост концентрации СГОП к 20-24 нед. беременности составил 16,9% и к моменту родоразрешения 49%, соответственно, на 11,6% и на 54,7%.

Таблица 5 - Уровень свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения n=52
	I подгруппа n=98	II подгруппа n=47	
Свободный гидроксипролин (мкмоль/л)			
15-16нед.	32,6±0,79	40,8±1,24***###	29,6±2,11
20-24нед.	38,1± 1,67	48,7±0,89***###	32,4±2,32
Срок родоразрешения	48,5 ±1,2***	59,2±0,96***###	36,5±2,17
Пептидосвязанный гидроксипролин (мкмоль/л)			
15-16 нед.	26,7±0,66**	29,8±0,76***##	20,4±2,04
20-24 нед.	29,8±1,57	40,9±0,86***###	26,2±1,95
Срок родоразрешения	43,9±0,96***	78,6±0,89***###	28,9±2,06

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: ** - p<0,01, *** – p<0,001; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

У беременных женщин с ПН при преэклампсии тяжелой степени увеличение концентрации СГОП к 20-24 неделям беременности было на 19,3% и к моменту родоразрешения на 46,3%, соответственно, ПСГОП 37,2% и 62%, что достоверно выше к пациенткам с преэклампсией умеренной степени тяжести и ПН (p<0,001) с ранних сроков беременности до родоразрешения. Данные изменения указывают на повышение скорости распада и биосинтеза коллагена у беременных с ПН в

зависимости от степени тяжести преэклампсии и увеличением срока беременности. Скорость биологического оборота белков соединительной ткани у беременных с ПН при преэклампсии повышена.

Помимо показателей обмена коллагена представляет интерес изменение динамики содержания углеводных компонентов гликопротеинов, в частности олигосвязанной фукозы (ОСФ) и белоксвязанной фукозы (БСФ) у беременных женщин с ПН, в зависимости от срока беременности и степени тяжести преэклампсии (таблица 6).

Таблица 6 - Концентрация олигосвязанной и белоксвязанной фукозы в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения n=52
	I подгруппа n=98	II подгруппа n=47	
Олигосвязанная фукоза (мг/л)			
15-16нед.	13,6±0,77*	18,6±0,93***###	12,0±0,13
20-24нед.	14,9±0,92**	20,7±0,66***###	12,2±0,17
Срок родоразрешения	19,4±0,61***	40,3±0,77***###	14,3±1,40
Белоксвязанная фукоза (мг/л)			
15-16нед.	84,9±1,13*	85,7±1,06***	81,2±0,18
20-24нед.	89,2±1,53	138,4±0,96***###	84,3±2,42
Срок родоразрешения	147,2±2,19***	168,3±1,07***###	89,0±2,51

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** – $p<0,001$; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: ### - $p<0,001$.

Показатель прироста олигосвязанной и белоксвязанной фукозы в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается увеличение нарастания показателей в подгруппах наблюдения, особенно при тяжелой преэклампсии и ПН, от 1 триместра к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных ($p<0,001$).

Фукоза входит в состав гликопротеинов (острофазных белков, иммуноглобулинов), придает молекулам гликопротеинов гидрофобные участки, за счет которых гликопротеины плазмы крови фиксируются на поверхности мембран клеток капилляров. С учетом вышеизложенного повышение содержания ОСФ и БСФ в сыворотке крови следует ожидать при ускорении деградации фукогликопротеинов и разрушении клеток, что обусловлено выраженным воспалительным процессом в тканях.

Обмен гликозаминогликанов (ГАГ), составляющих совместно с коллагеном основу межклеточных образований соединительной ткани, является биохимическим маркером ее состояния. Распад ГАГ в тканях и биологических жидкостях осуществляется преимущественно гиалуронидазой и в меньшей степени другими лизосомальными ферментами. Катаболизм фукозы связан с наличием фукозидазы – фермента, расщепляющего фукозу (таблица 7). Показатель прироста фукозидазы в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается увеличение нарастания показателей концентрации фукозидазы в крови беременных с тяжелой степенью преэклампсии и ПН от 1 триместра к моменту родов ($p<0,001$). В то время как при умеренной преэклампсии и ПН при увеличении с 15-16 недель до 20-24 недель беременности и снижением к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных ($p<0,001$). Показатель прироста гиалуронидазы в сыворотке крови в

динамике беременности увеличивается в подгруппах наблюдения от 1 триместра к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных. Повышение уровня фукозидазы и гиалуронидазы обусловлено наличием деструктивно-воспалительного процесса в основном веществе соединительной ткани.

Таблица 7 - Концентрация фукозидазы и гиалуронидазы в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения n=52
	I подгруппа n=98	II подгруппа n=47	
Фукозидаза (мкмоль/л/ч)			
15-16 нед.	239,2±2,39	246,7±1,40***##	231,0±3,40
20-24 нед.	298,4±2,23***	311,6±2,26***###	246,2±2,53
Срок родоразрешения	312,0±1,9***	370,1±2,96***###	263,1±3,74
Гиалуронидаза (мкг/л/ч)			
15-16 нед.	197,4±2,69	201,9±2,98	196,6±2,62
20-24 нед.	220,6±3,33***	239,0±1,96***###	197,9±3,59
Срок родоразрешения	246,8±2,15***	272,6±3,17***###	209,7±3,55

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: *** – p<0,001; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

Увеличение уровня сиаловых кислот в сыворотке крови связано с усилением биосинтеза и выходом в кровь различных белков (гликопротеинов), содержащих сиаловые кислоты. К числу этих белков относятся серомукоиды, иммуноглобулины, церулоплазмин, белковые факторы свертывания крови. В клинических условиях сиаловые кислоты используются в качестве маркера активности воспалительного процесса. Учитывая роль сиалогликопротеинов в патогенезе ПН при преэклампсии, как показателя системного воспалительного ответа, мы изучили показатели обмена этих биополимеров у беременных женщин с нормальным течением беременности и при беременности, осложненной ПН при преэклампсии (таблица 8). Показатель прироста свободных олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается увеличение нарастания показателей в подгруппах наблюдения в 15-16 недель и 20-24 недель беременности и снижением к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных. Повышенное содержание сиалогликопротеинов в сыворотке крови беременных возможно отражает системный воспалительный ответ организма в результате высвобождения их из поврежденных тканей, а также в связи с усиленным синтезом сывороточных гликопротеинов, участвующих в защитных реакциях организма. В составе суммарных гликопротеинов сыворотки крови наблюдается увеличение остатков сиаловых кислот, что свидетельствует в пользу роста концентрации сильно гидратированных молекул гликопротеинов в крови и наличия повреждения соединительной ткани.

Таким образом, проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что нарастание ССК, ОССК и БССК свидетельствует о тяжести патологических процессов, в частности системного воспалительного ответа, происходящих в органах и тканях беременных женщин, в том числе в стенке сосудов, указывающих на тяжесть плацентарной недостаточности, развивающейся в соответствии со степенью тяжести преэклампсии. Полученные показатели дают

возможность оценить динамику активности неспецифической реакции организма при беременности при формировании ПН при преэклампсии различной степени тяжести.

Таблица 8 - Концентрация сиалогликопротеинов в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения n=52
	I подгруппа n=98	II подгруппа n=47	
Свободные сиаловые кислоты (мг/л)			
15-16 нед.	28,9±1,54	31,4±1,38	28,3±2,54
20-24 нед.	35,8±1,55*	42,4±0,25***###	29,6±2,28
Срок родоразрешения	39,9±1,54*	47,5±1,91***##	34,7±1,78
Олигосвязанные сиаловые кислоты (мг/л)			
15-16 нед.	70,4±1,91	73,4±2,21	69,8±0,23
20-24 нед.	76,9±1,67*	128,4±0,78***###	70,1±2,29
Срок родоразрешения	98,4±2,45***	148,6±2,88***###	86,3±1,99
Белоксвязанные сиаловые кислоты (мг/л)			
15-16 нед.	574,1±1,87***	582,6±5,01***	562,6±2,63
20-24 нед.	636,5±2,79***	689,5±7,31***###	613,7±2,55
Срок родоразрешения	712,9±2,21***	727,2±3,18***###	694,2±3,84

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: * - p<0,05, *** – p<0,001; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

Для диагностики тяжести плацентарной недостаточности и состояния плода при преэклампсии мы изучали метаболические особенности обмена биополимеров в околоплодных водах. Околоплодные воды забирались в сухую чистую пробирку в количестве 5-10 мл непосредственно при амниотомии в родах или во время операции кесарева сечения. Увеличение показателей обмена коллагена в околоплодных водах были получены с достоверной разницей у женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени и тяжелой степени (таблица 9).

Таблица 9 - Показатели биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах у рожениц (M±m)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
Свободный гидроксипролин (мкмоль/л)	7,8±1,02**	12,4±0,46***###	6,2±0,41
Пептидосвязанный гидроксипролин (мкмоль/л)	37,1±1,78	51,3±2,07***###	33,6±1,65
Гиалуронидаза (мкг/л/ч)	8,12±0,44***	18,46±0,1***###	4,22±0,06
Фукозидаза(мкмоль/л/ч)	48,1±0,40***	181,4±4,24***###	16,7±0,38
Олигосвязанная фукоза (мг/л)	33,0±0,23***	73,1±0,64***###	2,92±0,11
Белоксвязанная фукоза (мг/л)	21,5±0,29***	49,6±0,91***###	6,12±0,10

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и сравнения: ** - p<0,01, *** – p<0,001; достоверность различий показателей между I и II группами наблюдения: ### - p<0,001.

Концентрация СГОП в околоплодных водах рожениц I подгруппы наблюдения достоверно выше группы сравнения (p<0,01). Во II подгруппе наблюдения концентрации СГОП и ПСПОП достоверно выше I подгруппы наблюдения и группы сравнения (p<0,001). Содержание гиалуронидазы и фукозидазы в околоплодных водах в момент родоразрешения имеет достоверную

разницу между группами ($p < 0,001$) ($r = +0,32$, $p < 0,05$). В околоплодной жидкости беременных женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени тяжести концентрация ОСФ и БСФ увеличивается по сравнению с аналогичными данными группы сравнения ($p < 0,001$). Во II подгруппе наблюдения показатели ОСФ и БСФ были выше по отношению к I подгруппе ($p < 0,001$) и группе сравнения ($p < 0,001$).

По количеству гликопротеинов в околоплодной жидкости можно судить о процессах синтеза в плаценте, которые сохраняются до конца беременности. Оценивая изменения полученных показателей содержания изученных компонентов гликопротеинов в зависимости от степени тяжести преэклампсии и ПН, следует указать, что более выраженное повышение уровня гликопротеинов в крови отмечено у беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени.

Обнаруженные сдвиги в показателях обмена веществ в околоплодной жидкости не противоречат установленным фактам нарушения у беременных женщин с ПН при преэклампсии маточно-плацентарного кровообращения и проницаемости плацентарного барьера, а также изменениям в плаценте дистрофического и некротического характера, нарушениям структурно-функциональных свойств клеточных мембран, резкого увеличения разнообразных белков, в том числе появлению ряда антигенов и иммунных комплексов в околоплодной жидкости.

Наличие ПН и преэклампсии у беременной являлось отягощающим фактором для возникновения гестационных осложнений. Характеристика модели оценки риска развития ПН при преэклампсии представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика модели оценки риска развития плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией

№	Показатель	I группа (n=98)		II группа (n=47)	
		OR±S	95%, ДИ	OR±S	95%, ДИ
1.	Первобеременные первородящие	1,203± 0,348	0,608- 2,379	1,993± 0,409	0,895- 4,439
2.	Повторнобеременные первородящие	12,025± 0,494	4,564- 31,684	0,168± 0,671	0,045- 0,626
3.	Повторнородящие	0,407± 0,411	0,182- 0,910	1,275± 0,427	0,552- 2,945
4.	Сердечно-сосудистая патология	27,094± 1,032	3,586- 204,724	53,217± 1,051	6,782- 417,584
5.	Заболевания мочевыделительной системы	6,092± 0,563	2,022- 18,352	8,889± 0,598	2,752- 28,712
6.	Железодефицитная анемия	2,415± 0,353	1,208- 4,827	2,798± 0,416	1,238- 6,323
7.	Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	1,817± 0,431	0,781- 4,226	1,291± 0,511	0,474- 3,517
8.	Угроза прерывания беременности	2,085± 0,469	0,831- 5,231	5,192± 0,501	1,944- 13,866
9.	Преждевременные роды	2,170± 1,131	0,236- 19,936	98,813± 1,056	12,481- 782,324
10.	Кесарево сечение	1,269± 0,403	0,576- 2,796	2,841± 0,450	1,177- 6,857
11.	Преждевременное созревание плаценты	8,500± 1,050	1,085- 66,585	26,323± 1,056	3,325- 208,403
12.	Многоводие	1,344± 0,855	0,252- 7,179	1,111± 1,021	0,150- 8,218

Продолжение таблицы 10					
13.	Маловодие	3,488± 0,784	0,750- 16,223	10,606± 0,788	2,261- 49,744
14.	Хроническая внутриутробная гипоксия плода	2,115± 0,538	0,737- 6,070	3,988± 0,568	1,309- 12,148
Показатели обмена соединительной ткани в сыворотке крови					
15.	Свободный гидроксипролин (15-16 нед)	10,500± 1,144	1,115- 98,918	75,000± 1,291	5,972- 941,842
16.	Свободный гидроксипролин (20-24 нед)	48,750± 1,181	4,821- 492,992	75,000± 1,291	5,972- 941,842
17.	Свободный гидрокси-пролин (срок родоразрешения)	34,286± 1,078	4,147- 283,464	92,500± 1,173	9,274- 922,609
18.	Пептидносвязанный гидроксипролин (15-16 нед)	8,889± 1,156	0,922- 85,659	24,000± 1,176	2,394- 240,642
19.	Пептидносвязанный гидроксипролин(20-24 нед)	18,333± 1,165	1,868- 179,903	75,000± 1,291	5,972- 941,842
20.	Пептидносвязанный гидроксипролин (срок родоразрешения)	20,000± 1,072	2,448- 163,387	32,000± 1,120	3,566- 287,184
21.	Олигосвязанная фукоза (15-16 нед)	10,500± 1,144	1,115- 98,918	29,250± 1,199	2,788- 306,824
22.	Олигосвязанная фукоза(20-24 нед)	8,889± 1,156	0,922- 85,659	144,000 ±1,474	8,006- 2590,160
23.	Олигосвязанная фукоза (срок родоразрешения)	34,286± 1,078	4,147- 283,464	360,000 ±1,462	20,522- 6315,299
24.	Белоксвязанная фукоза (15-16 нед)	11,250± 1,156	1,167- 108,412	24,000± 1,176	2,394- 240,642
25.	Белоксвязанная фукоза(20-24 нед)	46,667± 1,227	4,215- 516,635	144,000 ±1,474	8,006- 2590,160
26.	Белоксвязанная фукоза (срок родоразрешения)	300,000± 1,202	28,450- 3163,421	360,000 ±1,462	20,522- 6315,299
27.	Фукозидаза (15-16 нед)	18,333± 1,165	1,868- 179,903	75,000± 1,291	5,972- 941,842
28.	Фукозидаза (20-24 нед)	67,500± 1,295	5,330- 854,825	67,500± 1,295	5,330- 854,825
29.	Фукозидаза (срок родоразрешения)	70,200± 1,156	7,281- 676,858	300,000 ±1,202	28,450- 3163,421
30.	Гиалуронидаза (15-16 нед)	10,500± 1,144	1,115- 98,918	24,000± 1,176	2,394- 240,642
31.	Гиалуронидаза (20-24 нед)	18,333± 1,165	1,868- 179,903	67,500± 1,295	5,330- 854,825
32.	Гиалуронидаза (срок родоразрешения)	37,000± 1,086	4,400- 311,122	70,200± 1,156	7,281- 676,858
33.	Свободные сиаловые кислоты (15-16 нед)	10,500± 1,144	1,115- 98,918	12,857± 1,164	1,314- 125,787
34.	Свободные сиаловые кислоты (20-24 нед)	10,125± 1,161	1,041- 98,492	67,500± 1,295	5,330- 854,825
35.	Свободные сиаловые кислоты (срок родоразрешения)	12,462± 1,075	1,516- 102,445	30,600± 1,114	3,449- 271,517
36.	Олигосвязанные сиаловые кислоты (15-16 нед)	8,000± 1,161	0,822- 77,821	24,000± 1,176	2,394- 240,642
37.	Олигосвязанные сиаловые кислоты (20-24 нед)	12,857± 1,164	1,314- 125,783	67,500± 1,295	5,330- 854,825
38.	Олигосвязанные сиаловые кислоты (срок родоразрешения)	18,900± 1,077	2,288- 156,090	40,500± 1,124	4,472- 366,790

Продолжение таблицы 10					
39.	Белоксвязанные сиаловые кислоты (15-16 нед)	8,889± 1,156	0,922- 85,659	29,250± 1,199	2,788- 306,824
40.	Белоксвязанные сиаловые кислоты (20-24 нед)	21,600± 1,181	2,134- 218,588	144,000 ±1,474	8,006- 2590,160
41.	Белоксвязанные сиаловые кислоты (срок родоразрешения)	130,500± 1,135	14,096- 1208,188	387,000 ±1,461	22,087- 6781,010
Показатели обмена соединительной ткани в околоплодных водах					
42.	Свободный гидроксипролин	60,750± 1,099	7,054- 523,169	123,000 ±1,212	11,436- 1322,945
43.	Пептидносвязанный гидроксипролин	130,500± 1,135	14,096- 1208,188	387,000 ±1,461	22,087- 6781,010
44.	Гиалуронидаза	130,500± 1,135	14,096- 1208,188	189,000 ±1,279	15,419- 2316,660
45.	Фукозидаза	828,000± 1,457	47,650- 14387,989	387,000 ±1,461	22,087- 6781,010
46.	Олигосвязанная фукоза	828,000± 1,457	47,650- 14387,989	387,000 ±1,461	22,087- 6781,010
47.	Белоксвязанная фукоза	828,000± 1,457	47,650- 14387,989	387,000 ±1,461	22,087- 6781,010

У беременных и рожениц на фоне преэклампсии, особенно тяжелой степени, установлен высокий относительный риск развития ПН по увеличению в жидкостных средах концентрации фракций гидроксипролина, указывающих на деградацию коллагена и активацию фибриллогенеза, гликопротеинов и их ферментов, подтверждающих наличие деструкции основного вещества соединительной ткани и системного воспалительного ответа в эндотелии сосудов, в том числе плацентарных, что является одним из патогенетических звеньев развития ПН у беременных с преэклампсией.

Изучение основных причин формирования ПН у женщин с преэклампсией подтверждено социально-экономическим, медико-биологическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, что позволило выделить наиболее информативные и значимые критерии ранней диагностики ПН. Данная модель оценки риска развития ПН у беременных и рожениц с преэклампсией позволила снизить частоту возникновения раннего токсикоза, УПБ и УПР, преэклампсии, плацентарной недостаточности, ВУИ, ЗРП, патологии последа и способствовала сохранению адаптационных механизмов регуляции фетоплацентарного комплекса в условиях гипоксии и адаптации плода к родовому стрессу.

Таким образом, во время беременности, протекающей на фоне ПН при преэклампсии происходит увеличение интенсивности метаболизма соединительной ткани в сыворотке крови и околоплодной жидкости, находящихся в прямой зависимости от степени тяжести ПН и преэклампсии. Максимальное значение достигается к моменту родоразрешения. Полученные данные об особенностях метаболизма коллагена и гликопротеинов раскрывают новые патогенетические механизмы развития ПН и преэклампсии, сопровождающиеся системной воспалительной реакцией в органах и тканях, приводящей к полиорганной недостаточности. Установление величины роста показателей метаболизма соединительной ткани может служить прогностическим критерием развития ПН и преэклампсии, а также степени их тяжести.

Выводы

1. Течение беременности и родов у женщин с преэклампсией и плацентарной недостаточностью осложняется высокой частотой угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, прогрессированием экстрагенитальной патологии, гипоксией и задержкой развития плода, аномалиям родовой деятельности, высокой частотой перинатальных осложнений.

2. У беременных с преэклампсией на фоне плацентарной недостаточности достоверно чаще наблюдаются макро- и микроморфологические изменения плаценты, сопровождающиеся парезом и стенозом сосудов ворсин, склерозом стромы опорных и промежуточных ворсин, диссоциированным типом созревания ворсин, фокальными некрозами эпителия ворсин, наличием «старых» синцитиальных почек, что способствует высокому риску по антенатальному инфицированию, нарушению созревания внутренних органов, врожденной патологии плода и его гипоксии.

3. При плацентарной недостаточности и преэклампсии наблюдается достоверное увеличение фракций гидроксипролина, указывающих на деградацию коллагена и активацию фибриллогенеза, концентрации гликопротеинов и их ферментов (фукозидаза и гиалуронидаза), подтверждающих наличие деструкции соединительной ткани и системного воспалительного процесса в тканях и органах беременной женщины, в том числе в плаценте, что является одним из патогенетических звеньев развития плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией.

4. Наиболее информативным маркером метаболизма соединительной ткани в доклинической диагностике плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией является увеличение концентрации фракций гидроксипролина, гликопротеинов, их ферментов в сыворотке крови с 15-16 недель беременности и в околоплодных водах, сиаловых гликопротеинов с 20 недель беременности.

Практические рекомендации

1. Женщин с преэклампсией и плацентарной недостаточностью следует относить к группе риска по развитию невынашивания беременности, гипоксии плода, задержки развития плода и перинатальным потерям.

2. Беременные с плацентарной недостаточностью при преэклампсии нуждаются в процессе гестации в оценке функционального состояния плацентарной системы (КТГ, УЗИ, доплерометрия).

3. Для выявления доклинических признаков плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией и плацентарной недостаточностью целесообразна оценка показателей обмена соединительной ткани в сыворотке крови в сроке 15-16, 20-24 недель в динамике гестации и в околоплодных водах при родоразрешении по изучению фракций гидроксипролина (свободного гидроксипролина, пептидосвязанного гидроксипролина), фукозы (олигосвязанной фукозы, белоксвязанной фукозы), фукозидазы, гиалуронидазы, сиалогликопротеинов (свободные сиаловые кислоты, олигосвязанные сиаловые кислоты, белоксвязанные сиаловые кислоты).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Р.Р. Кильдиярова, Е.П. Сахабутдинова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - № 4. - С. 417-18.
2. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Ж.В. Афсари, И.А. Зворыгин, Д.Е. Колодкин, Е.П. Сахабутдинова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - № 6. - С. 48-49.
3. О значении исследования гликопротеинов в клинике / П.Н. Шараев, И.Г. Гришкин, О.И. Лекомцева, Ф.К. Тетелютина, С.С. Афанасьев, Е.В. Шкляева, Е.П. Сахабутдинова // Состояние окружающей среды и здоровье детей: материалы конференции, посвященной 25-летию кафедры детских инфекций и 70-летию профессора И.Г. Гришкина. – Ижевск, 2005. – Вып. №2. - С. 193–196.
4. Сравнительное исследование гликопротеинов и гликопептидов сыворотки крови в эксперименте и клинике / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Т.Н. Васильева, С.С. Афанасьев, Е.В. Шкляева, Е.П. Сахабутдинова [и др.] // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных трудов. – Ижевск, 2005. - Т. 43. - С. 35-36.
5. Определение фукозидазных активностей в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Е.В. Шкляева, С.С. Афанасьев, О.И. Лекомцева, Е.П. Сахабутдинова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006. - № 2. – С. 15-16.
6. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани в течение беременности / Е.В. Василькова, Е.П. Сахабутдинова, Т.В. Сушенцова, Е.Г. Шиляева // Совершенствование последиplomного образования: материалы межрегиональной конференции, посвященной 15-летию факультету ПК и ПП. - Ижевск, 2006. - С. 83-84.
7. Сахабутдинова, Е.П. Показатели обмена гликопротеинов и коллагена в условиях развития плацентарной недостаточности при позднем гестозе / Е.П. Сахабутдинова, Ф.К. Тетелютина, П.Н. Шараев // Мать и дитя: материалы X юбилейного Всероссийского научного форума. – М., 2009. – С. 189.
8. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 1. – С. 7-9.
9. Клинико-лабораторная оценка активности ферментов обмена биополимеров соединительной ткани в амниотической жидкости / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, А.Б. Замятин, Е.О. Ковалевская // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - № 10. – С. 8.
10. О клиническом значении исследования углеводных компонентов гликопротеинов и гликопептидов сыворотки крови / Т.Н. Васильева, Е.П. Сахабутдинова, А.Б. Замятин, О.И. Лекомцева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - № 9. — С. 59-60.
11. Уракова, Н.А. Оценка причин и исходов преждевременных родов (по материалам РД №3 г. Ижевска за 2009 год) / Н.А. Уракова, Е.П. Сахабутдинова, Т.В. Ипатова // Высокие технологии в акушерстве и гинекологии: материалы международной научно-практической конференции, посвященной юбилею родильного дома ГУЗ «РКДЦ» МЗ УР. – Ижевск, 2010. – С. 183-188.
12. К проблеме асфиксии новорожденных / А.В. Чиркова, Э.В. Шульц, В.И. Жданова, Е.П. Сахабутдинова [и др.] // Труды Ижевской государственной

медицинской академии: сборник научных трудов. - Ижевск, 2009. – Т. 47. - С. 120-121.

13. Место кесарева сечения в современном акушерстве / Н.Н. Бушмелева, Т.Н. Елхова, М.В. Семенова, Е.П. Сахабутдинова [и др.] // Трудные и нестандартные ситуации в клинической практике: материалы республиканской научно-практической конференции. - Ижевск, 2011. - Вып. 5. - С-24-26.

14. Тактика ведения родов и перинатальные исходы при гипоксии плода / А.В. Чиркова, Е.П. Сахабутдинова, И.В. Половникова [и др.] // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных трудов. - Ижевск, 2011. – Т. 49. - С. 126-128.

15. Сахабутдинова, Е.П. Состояние показателей обмена гликопротеинов и коллагена в условиях развития плацентарной недостаточности при позднем гестозе / Е.П. Сахабутдинова Ф.К. Тетелютина, П.Н. Шараев // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2012. - Спец. Выпуск: Материалы V Российской научно-практической конференции. – С. 79-81.

16. Сахабутдинова, Е.П. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии / Е.П. Сахабутдинова // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: сборник научных трудов. - Киров, 2015. – Вып. 10. - С. 90-94.

17. Тетелютина, Ф.К. Показатели обмена сиалосодержащих гликопротеинов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии / Ф.К. Тетелютина, Е.П. Сахабутдинова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-23186>.

18. Тетелютина, Ф.К. Показатели обмена гликопротеинов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии / Ф.К. Тетелютина, Е.П. Сахабутдинова, Т.В. Сушенцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: www.science-education.ru/127-20886.

19. Тетелютина, Ф.К. Гистоморфологические особенности плаценты у беременных женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии / Ф.К. Тетелютина, Е.П. Сахабутдинова, И.В. Федорова // Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2017. – С. 63-64.

20. Сахабутдинова, Е.П. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах у беременных женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии/Ф.К.Тетелютина, Е.П.Сахабутдинова, Н.Н.Логутко//Российский вестник акушера-гинеколога. – Том 19. - №2. – 2019. – С.27-33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗРП – задержка роста плода

ПН – плацентарная недостаточность

УПБ – угроза прерывания беременности

УПР – угроза преждевременных родов

Авторская редакция

Отпечатано с оригинал-макета заказчика

Подписано в печать 10.02.2020. Формат 60x84 ¹/₁₆

Тираж 100 экз. Заказ №121.

Типография ФГБОУ ВО
«Удмуртский государственный университет»
426034, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 2
Тел. 68-57-18