

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САХАБУТДИНОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ф.К. Тетелютина

Ижевск - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....	11
1.1. Этиология и патогенез плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией.....	11
1.2. Клинико-метаболические изменения соединительной ткани при преэклампсии. Особенности течения беременности и родов у женщин с плацентарной недостаточностью.....	15
1.3. Возможности диагностики плацентарной недостаточности у беременных женщин с преэклампсией.....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Дизайн исследования.....	32
2.2 Клиническая характеристика обследуемых беременных.....	35
2.3 Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО У ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....	45
3.1 Клинические особенности течения беременности у женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии.....	45
3.2 Оценка функций плацентарной системы и состояния плода у обследуемых женщин.....	51
3.3 Течение родов, послеродового периода, исходы беременности у женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии.....	62
ГЛАВА 4 ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	71

ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....	82
ГЛАВА 6 ВЕДУЩИЕ ФАКТОРЫ И СИМПТОМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ ДЕТЕЙ.....	100
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110
Выводы.....	138
Практические рекомендации.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

Введение

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 позволяют 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 X Всероссийском Форуме «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 дегградации 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 развитие 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

1.1 Этиология и патогенез плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией

Плацента является важным составляющим системы мать-плацента-плод с разнообразными функциями. Для жизнеобеспечения матери важны протеолитическая и фагоцитарная функции; выделение веществ в плацентарной ткани для постепенной перестройки органов и систем женщины в период беременности, в том числе, гормонов, обеспечивающих гестационную доминанту; иммунодепрессивная функция; регулирующая гемостаз в межворсинчатом пространстве, в системе кровообращения матери [55, 95, 130]. Восприимчивость эндометрия к бластоцисте на стадии имплантации происходит с помощью различных факторов роста: инсулиноподобного, эпидермального, основного фактора роста фибробластов, сосудисто-эндотелиального, трансформирующего – α и β . К факторам, определяющим зону децидуализации, относятся фибронектин, ламинин, коллаген I, III, V типов, циклооксигеназа. В плаценте в период развития плода высок уровень ангиогенеза и васкулогенеза. Кроме того, клетки цитотрофобласта изменяют эпителиальный фенотип на эндотелиальный. Внутрисосудистый трофобласт при этом разрушает и изменяет структуру артериол матери. Колонизация цитотрофобластом артериол матери увеличивает диаметр сосудов, меняет их физиологию. Затем цитотрофобласт прекращая деление, приобретает поверхностные характеристики эндотелиальных клеток. С нарушением псевдоваскулогенеза ассоциируют преэклампсию, связанную с поверхностной инвазией цитотрофобласта. В итоге зону иммунологического взаимодействия матери и плода формируют клетки цитотрофобласта, контактирующие со спиральными артериями, сегментами эндометрия,

синцитиотрофобластом и децидуальной оболочкой [5, 8, 10, 32, 36, 46, 115, 153, 160].

Анализ ультраструктуры синцитиотрофобласта по данным литературы показал, что основной морфофункциональной частью ворсин плаценты является их эпителий, который в течение 280 дней нормальной гестации непрерывно адаптируется в соответствии с потребностями плода. Хориальные ворсинки состоят из эмбриональной соединительнотканной стромы с сосудами. Вокруг сосудов дифференцируются фибробласты, макрофаги, коллагеновые волокна [89, 101, 102]. При этом увеличивается активность гиалуронидазы, происходит расщепление молекул гиалуроновой кислоты. Клеточный и волокнистый состав этой соединительной ткани, вязкость основного вещества (содержание гиалуроновой и хондроитинсерной кислоты, с которыми связана регуляция проницаемости ворсинок плаценты) изменяется в период беременности с увеличением срока. В основном веществе соединительной ткани хориона содержится значительное количество гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, способствующих регуляции проницаемости плаценты. Формирование коллагеновых волокон в ворсинах совпадает по времени с нарастанием протеолитической активности цитотрофобласта и синцитиотрофобласта [115].

Материнская часть плаценты представлена базальной пластинкой и соединительно-тканными септами, разделяющими котиледоны друг от друга, и лакунами, наполненными материнской кровью. В местах контакта стволовых ворсин с отпадающей оболочкой наблюдаются также трофобластические клетки. В III триместре эпителий представлен главным образом синцитиотрофобластом, непрерывным симпластом без мембранных границ между ядрами. Со стороны межворсинчатого пространства синцитиотрофобласт покрыт микроворсинками [119, 124, 148]. Покровную оболочку микроворсинок составляет гликокаликс, представленный гликозаминогликанами, гиалуроновой кислотой, гликофинголипидами, гликопротеинами, в том числе, остатками сиаловой кислоты [8, 149]. В

базальном слое эпителия доминирует коллаген IV типа и ламинин, а также имеется небольшое количество хондроитинсульфата, гликозаминогликанов, которые образуют сеть параллельно плоскости эпителия. Комплекс молекул гликопротеидов ориентирован в той же плоскости [81, 88, 102, 113].

При доношенной беременности в плаценте констатировано значительное увеличение объема цитотрофобласта, при некотором приросте доли фибриноида [125]. Отложения фибриноида возникают из фибрина крови матери на поверхности измененного синцитиотрофобласта. Отложения фибриноида внутри плацентарных структур, без прямого контакта с кровью, образуются из продуктов секреторной деятельности цитотрофобласта гликопротеиновой природы. В составе фибриноида обнаружен коллаген IV типа. Основная задача межворсинчатого фибриноида - закрыть дефект эпителиального покрова ворсин, ограничить тем самым разнородные в антигенном отношении ткани: материнскую кровь и оголенный базальный слой синцитиотрофобласта [30].

В основе развития плацентарной недостаточности (ПН) лежат макро- и микроморфологические и функциональные изменения плацентарной ткани. В зависимости от клинико-морфологических признаков выделяют первичную плацентарную недостаточность, возникающая в виде изменений анатомического строения, расположения, прикрепления плаценты, нарушений васкуляризации, развития хориона во время имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации, и вторичную, образующуюся под влиянием различной акушерской и экстрагенитальной патологии матери [12, 15]. В зависимости от вида поражения плаценты выделяют следующие формы плацентарной недостаточности: плацентарно-мембранная из-за уменьшения транспортной способности мембраны плаценты; клеточно-паренхиматозная на фоне изменений активности трофобластических клеток; гемодинамическая из-за уменьшения плацентарного кровотока [115, 121]. По мнению ряда авторов, следует выделять латентную плацентарную дисфункцию, обусловленную сокращением диффузионной и перфузионной

поверхности ворсин, а также манифестную ПН вследствие хронических циркуляторных нарушений, отставания развития ворсин. Различают следующие патогенетические механизмы ПН: недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, патологическая незрелость ворсин, реологические нарушения, нарушение перфузионной способности ворсин, эндокринная дисфункция, патология плацентарного барьера [5, 45, 55, 115, 181]. По клиническим проявлениям различают: острую и хроническую ПН [115].

Подтверждается необходимость выделения ПН, обусловленной главным образом патологической незрелостью ворсинчатого дерева. Впервые идентифицирован такой важный патогенетический механизм ПН, как недостаточная инвазия цитотрофобласта в плацентарное ложе матки и возникающие при этом облитерационные изменения спиральных артерий, являющиеся основной причиной ишемических нарушений в плаценте. Рационально также выделение формы ПН, связанной с нарушениями перфузии ворсин, т.е. плацентарно-плодного кровотока; она обусловлена дисхронозом на уровне развития соединительной ткани и капилляров в строме ворсин, что реализуется в редукцию капиллярного русла, облитерационную ангиопатию в опорных ворсинах, хориальной пластинке и пупочном канатике [5, 12, 30, 59, 88].

Нарушения гемодинамики и микроциркуляции в системе мать-плацента-плод являются основными и первоначальными. К нарушению маточно-плацентарного кровообращения приводят периферический спазм, атероматоз, тромбоз сосудов, гипотензия у матери, кроме того, наличие инфарктов, отслойки, отека плаценты, ухудшение кровотока в ворсинах хориона при нарушенном созревании, инфицировании плаценты, изменение реологических и коагуляционных свойств крови. В формировании недостаточности маточно-плацентарного кровообращения важную роль играют также нарушения центральной гемодинамики. Обращает внимание, что при стойком повышении артериального давления втрое сокращается

плацентарный кровоток. Изменения плацентарного кровообращения сопровождаются нарушениями метаболизма, гормональной и ферментативной недостаточностью [30, 49, 62].

В условиях ПН для газообмена и гомеостаза плода плацентарная система образует различные компенсаторно-приспособительные механизмы: нарастание массы плаценты, увеличение роста хориальных концевых ворсин, разрастание капилляров, переход на анаэробное дыхание. Снижение доставки кислорода плоду проявляется его тахикардией с усилением скорости кровотока в пуповинных сосудах [87, 102, 125].

Однако при длительном воздействии неблагоприятного фактора на плаценту запускаются дистрофические или истинно патологические процессы клеточных элементов, нарастание соединительной ткани, нарушения сосудистых стенок, отложение фибриноида, образование инфарктов, кальцинатов, уменьшение межворсинчатого пространства [8, 62, 98, 112, 124].

По преобладанию компенсаторных изменений плаценты выделяют следующие виды плацентарной недостаточности: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная ПН [112, 115, 119].

Ведущими клиническими проявлениями ПН являются задержка развития плода и его хроническая гипоксия. Задержка развития плода (ЗРП) иногда не сопровождается нарушениями газообмена, а хроническая его гипоксия может существовать самостоятельно [1, 11, 34, 49, 59, 159].

1.2 Клинико-метаболические изменения соединительной ткани при преэклампсии. Особенности течения беременности и родов у женщин с плацентарной недостаточностью

Преэклампсия является ведущей патологией гестационного периода, при этом ее тяжесть обусловлена развитием полиорганной недостаточности. Ключевой патогенетический механизм преэклампсии - недостаточная внутрисосудистая инвазия вневорсинчатого трофобласта в спиральные

артерии, после чего сохраняются эластические и мышечные компоненты стенок артерий, узкий просвет радиальных артерий во внутреннем слое миометрия, приводя к уменьшению притока материнской крови к плаценте. Происходит активация эндотелиальных клеток и чрезмерная воспалительная реакция. Активация эндотелиальных клеток является частью генерализованной внутрисосудистой воспалительной реакции с вовлечением лейкоцитов, свертывающей системы крови и системы комплемента. [3]. Важными маркерами дисфункции эндотелия при беременности являются увеличение содержания в сыворотке крови гомоцистеина, свободных радикалов, уменьшение концентрации оксида азота, которые позволяют проводить своевременную диагностику и прогнозирование нарушения функции эндотелия [8, 27, 31, 73, 186].

Иммунологические нарушения играют большую роль в повреждении эндотелия при развитии преэклампсии [4, 14, 28, 31, 123, 130]. Увеличение концентрации различных антител при беременности, осложненной преэклампсией, связано в основном с количеством циркулирующих иммунных комплексов [35, 59, 98, 119]. Отложения данных комплексов на эндотелиальной поверхности увеличивает агрегацию тромбоцитов, вовлекая в данный процесс коллагеновые волокна, фибрин, иммуноглобулины и систему комплемента. Возникают хориондецидуальные повреждения с высвобождением тканевого тромбопластина, фибрина, фибриногена, вазоактивных медиаторов, включая простагландины. Особое значение имеет нарушение баланса между разными простагландинами, завершающееся артериолоспазмом, рассеянным внутрисосудистым свертыванием, повышением эндотелиальной проницаемости. Эндотелий регулирует сосудистый тонус, активность тромбоцитов, состояние сердечно-сосудистой системы путем выброса в сосудистое русло различных вазоактивных факторов, особенно эндотелина и фибронектина [59, 73, 98, 123, 132, 141, 144, 184].

При развитии полиорганной и полисистемной недостаточности в организме накапливаются эндотоксины, способствующие повреждению клеточных мембран [8, 81, 101, 132, 161].

В последние годы большинство исследователей связывают развитие преэклампсии с морфологическими, функциональными, биохимическими изменениями в плаценте [14, 15, 16, 28, 125, 165, 186]. При ограниченной ишемии ворсинчатого хориона плаценты вырабатываются медиаторы для с осудистого повреждения. Непрерывный контакт хориальных ворсин с материнской кровью способствует попаданию цитокинов в системный кровоток и оказывают воздействие на эндотелий материнских сосудов, вызывая усиление их проницаемости, возникновение генерализованной дисфункции эндотелиоцитов [4, 18, 55, 59, 73]. Механизм формирования синдрома полиорганной недостаточности характеризуется активацией фагоцитов-макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов [144]. При развитии преэклампсии снижается продукция простациклина, который ингибирует синтез тромбоцитов, а также происходит укорочение жизни тромбоцитов [88, 95, 126]. Повышается продукция цитокинов. Скопления макрофагов в децидуальной оболочке и фетальной хориальной ткани ворсин способствуют синтезу фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Эндотелиальные клетки, являясь продуцентами и эффекторами интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α . ФНО- α , увеличивают утечку свободных радикалов из митохондрий. Интерлейкин-8 способствует выделению коллагеназ из полинуклеарных лейкоцитов, вызывая этим деградацию коллагена I типа [148, 167, 175, 181].

В механизме повреждающего действия эндотелия важную роль играет тромбоксан, который, усиливая тонус артериол, уменьшая их эластичность, приводит к увеличению гидростатического давления в капиллярах с последующим ростом транссосудистого тока жидкости и интерстициальной гипергидратации. Повреждения клеточных мембран приводят к активации фосфолипазы A₂, высвобождающей арахидоновую кислоту из фосфолипидов

клеточных мембран. Вследствие цепочки биохимических реакций образуется простаглицлин и тромбоксан, от равновесия которых зависят проявления преэклампсии. При нормальном течении беременности биохимическая адаптация включает изменение соотношения простаглицлинов в сторону увеличения простаглицлина Е, при преэклампсии нарушается его синтез. Считается, что простаглицлин Е стимулирует продукцию коллагена. К маркерам дисфункции эндотелия относится также эндотелиальный релаксирующий фактор – оксид азота [18, 59, 71, 73, 184]. К повреждающим клеточные мембраны факторам относятся свободные радикалы [3, 130, 141].

В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь патофизиологических сосудистых реакций при преэклампсии и плацентарной недостаточности. С учетом того, что артериальная гипертензия при преэклампсии развивается, как компенсаторная реакция в ответ на маточно-плацентарную ишемию и направлена на восстановление маточно-плацентарного кровотока [14, 22, 32, 115, 116].

Масса плаценты после физиологических родов составляет 400-600г. При длительном течении преэклампсии объем плаценты значительно уменьшается, отмечается снижение показателя отношения площади плаценты к массе плода до 0,13-0,1.

Доказано снижение ассимиляции аминокислот, уменьшение количества РНК в клетках и общего количества белка в плаценте при тяжелой преэклампсии. Общее количество рибосом, характеризующее биосинтез белка в клетке достоверно снижается при преэклампсии [99, 112].

Ряд авторов при преэклампсии в плаценте обнаружили морфологические изменения соединительной ткани, характеризующиеся увеличением количества разросшихся, плотно прилежащих друг к другу концевых ворсин, что приводит к значительному уменьшению межворсинчатого пространства, так как сосуды расширены и заполнены кровью. Некоторые ворсины частично или полностью дистрофически изменены, синтициальный эпителий находится в стадии зернистой или

гиалиново-капельной дистрофии. Единичные ворсины находятся в состоянии гиалиноза, в них отсутствуют кровеносные сосуды и не обнаруживаются волокнистые элементы соединительной ткани. В створовых ворсинах определяется высокое содержание ГАГ. Изменения в плаценте при преэклампсии имеет значение как адаптация системы развивающегося плода к экстремальным условиям [15, 16, 30, 45, 59].

Фибриноид (это своеобразный комплекс белков и полисахаридов типа гликопротеинов и ГАГ, производное материнской крови и трофобласта ворсин) играет роль в предупреждении иммунологического конфликта между матерью и плодом. Увеличение количества гликопротеидов в хориальном симпласте закономерно связано с отложениями фибриноида на поверхности хориального симпласта. Часть эпителия конечных ворсин хориона истончается, и благодаря непосредственному контакту соединительной ткани плаценты с кровотоком матери, попадает в кровяное русло. Это форма адаптации к кислородному голоданию [12, 25, 74, 89, 109, 113, 125].

Важнейшей функцией гистогематических барьеров является селективная проницаемость. По современным представлениям селективность зависит от морфологических особенностей эндотелиального покрова и соединительнотканых образований капиллярной стенки. Большую роль в проницаемости играет система неклеточных структур соединительной ткани с ее химическим субстратом гиалуроновой кислотой. В литературе имеются указания на содержание гиалуроновой кислоты в крови и плаценте беременных женщин [18, 49]. Выявлен статистически достоверный подъем концентрации гиалуроновой кислоты в I и II триместре нормально протекающей беременности, что соответствует напряжению иммунобиологических сил организма в критические периоды развития плода, этот факт можно связать с перестройкой системы соединительной ткани у беременных и наступающем при этом высвобождении в кровь гликозаминогликанов (ГАГ). Этот показатель при преэклампсии в отличие от

здоровых беременных сохраняется повышенным в III триместре и в послеродовом периоде [13].

Активация гиалуронидазы при физиологически протекающей беременности приводит к деполимеризации белкового комплекса основного вещества соединительной ткани и тем самым к усилению гистогематической проницаемости. Иначе меняется активность этого фермента при беременности, осложненной преэклампсией. Снижение активности объясняется связыванием энзима антигиалурозидазой, что приводит к уменьшению активности несвязанных молекул гиалуронидазы. Полная нормализация системы «гиалуроновая кислота – гиалуронидаза - ее ингибиторы» происходит к 30 дню послеродового периода, при преэклампсии к 60 дню. [9, 15].

К настоящему времени получено много новых фактов, свидетельствующих о важной роли, так называемого основного вещества соединительной ткани. Выделяют 4 типа макромолекул входящих в ее состав: коллагены, гликопротеиды, протеогликаны, эластин. Коллаген-фибриллярный белок, как главная часть состава соединительной ткани, является самым многочисленным в человеческом организме и имеет неповторимый своеобразный аминокислотный состав с повышенным содержанием глицина, наличием гидроксипролина и гидроксизина, пониженным тирозином цистином, метионином и отсутствием триптофана. Молекула коллагена представлена в виде вытянутых и закрученных вокруг общей оси в спираль трех полипептидных цепей. Метаболизм коллагена обусловлен процессами его синтеза и распада. Синтез коллагена происходит только в клетках фибропластического ряда и подчиняется общим закономерностям биосинтеза белков. Индивидуальность состоит в том, что имеются специфические системы ферментов для их активирования [13, 18, 50, 139, 149]. Весь период онтогенеза происходит биодегградация коллагена, которая регулирует физиологическое течение морфогенеза, поддерживает процессы гомеостаза и целостность структуры в норме и патологии [25, 62,

95, 139]. Коллаген содержит гидроксипролин до 10% в отличие от других белков организма, поэтому в связи с этим определение в биологических жидкостях свободного, пептидносвязанного и белковосвязанного гидроксипролина используется в качестве биохимических маркеров [139, 150].

Общепринятым показателем биосинтеза коллагена является белоксвязанный гидроксипролин, являющийся специфической «меткой» коллагена [98, 127, 152, 158]. При распаде части молекул «незрелого» растворимого коллагена образуется свободный гидроксипролин [55, 62, 70, 77, 174]. Продукты распада коллагена выделяются в биологические жидкости организма, где их определение в виде свободного и пептидносвязанного гидроксипролина позволяет говорить об его интенсивности в организме [12, 18, 25]. Одним из этапов биосинтеза коллагена является ферментативная реакция гидроксирования пролина и лизина, лишенная видовой специфичности, нуждающаяся в наличии ионов Mg^{+2} , Fe^{+2} , аскорбиновой кислоты, системы генерирующей АТФ [152].

Эластин от коллагена отличается химическим составом, молекулярной структурой и характеристиками волокон. При денатурационных изменениях описано «превращение» коллагена в эластин [5, 169].

В качестве маркеров обмена веществ соединительной ткани могут использоваться изменения концентрации гликозаминогликанов, протеогликанов и гликопротеинов [83, 105, 170].

Гликозаминогликаны – это гетерополисахариды, построенные из повторяющихся дисахародных единиц, одна из которых – обычно глюкуроновая кислота (иногда идуруновая кислота), а другая – аминсахар (N-ацетилглюкозамин или N-ацетилгалак-тозамин) [32, 83, 133]. Основным компонентом внеклеточного желатинообразного вещества в составе соединительной ткани является гиалуроновая кислота, которая заполняет пространства между клеток [88, 149].

Протеогликаны являются высокомолекулярными углеводно-белковыми соединениями, образующими основную субстанцию межклеточного матрикса в соединительной ткани. Полисахаридная группа протеогликанов получила название гликозаминогликанов. Протеогликаны – это макромолекулы, состоящие из стержневого белка, к которой прикрепляются множество коротких цепей разнообразных хондроитинсульфатов, образуя форму щетки. В межклеточном веществе они образуют трехмерные комплексы, где к длинной молекуле гиалуроновой кислоты прикреплены молекулы протеогликанов, образуя единый ствол с разветвленными ветвями или щетку из малых щеточек. Одноименно заряженные сульфатированные протеогликаны и гидратация обуславливают их взаимоотталкивание. Поэтому вышеописанные комплексы занимают большое пространство. При повышении внешнего давления эти молекулы сближаются, выжимая воду из межмолекулярных промежутков, по прекращении давления восстанавливаются первоначальные промежутки [25, 49, 102, 149, 150].

В образовании межклеточного вещества соединительной ткани вместе с коллагеном и ГАГ участвуют тканевые структурные гликопротеины, обеспечивающие тканевую прочность. Гликопротеины – это углеводсодержащие белки, углеводные компоненты которых представлены короткими олигосахаридными цепями из остатков гексозаминов (глюкозамин, галактозамин, маннозамин), гексоз (галактоза, глюкоза, манноза), дезоксисахароз (фукоза, рамноза), пентоз (ксилозы, арабиноза), аminosахароз (ацетилглюкозамин, ацетилгалактозамин) и сиаловых кислот (производные нейраминовой кислоты) [105, 109, 154]. Гликопротеины в большом количестве находятся в составе поверхности мембран эндотелиальных клеток и клеток крови, что под воздействием отрицательного заряда препятствует адгезивно-агрегационным взаимодействиям в крови [83]. Гликопротеинами также являются различные плазматические белки с защитными функциями: интерфероны, иммуноглобулины и другие [13]. Функции углеводов в гликопротеинах

отличаются разнообразием. Углеводные компоненты защищают белок от внутриклеточного протеолиза, определяют его биологическую активность. Например, гормональная активность хорионического гонадотропина, прогестерона, гипофизарных гонадотропинов, плацентарного лактогена утрачивается при исключении сиаловых кислот в терминальных положениях их молекул [25, 52, 77]. Повышение в сыворотке крови и моче уровня сиаловых кислот, а именно свободных, олиго- и белоксвязанных, диагностируется при воспалительных заболеваниях, а белоксвязанные сиаловые кислоты в основном представлены острофазными белками [154].

Повышение показателей сиаловых кислот в крови диагностируется вместе с усилением биосинтеза и выделением в кровь иммуноглобулинов, церулоплазмينا, белковых факторов свертывания крови, выполняющих защитную функцию с содержанием сиаловых кислот в своем составе, а также остатков клеточных структур поврежденных тканей и сиалидазы, отщепляющей от гликопротеинов концевые остатки сиаловых кислот [148].

Фукозосодержащие гликопротеины распадаются под действием фукозидазы, которая является лизосомальным ферментом и обнаруживается в мозге, печени, почках, плаценте, лейкоцитах, в биологических жидкостях (сыворотке крови, моче, амниотической жидкости). Наряду с другими гликозидами фукозидаза обнаружена на ранних стадиях развития в различных органах плода. [129, 163].

Плацента представляет собой интересный объект с точки зрения изучения соединительной ткани, поскольку она проходит за короткое время все этапы онтогенеза [89]. В строме ворсин плаценты отмечено распределение коллагенов в базальных слоях или мембранах эпителия и капилляров, а также и в строме. Приблизительно с 14-15 недели беременности возникает повышенная продукция коллагенов. Во II триместре беременности строма ворсин образована единым комплексом фибробластов и волокон коллагена. Полноценное функционирование плацентарно-плодового кровотока определяется оптимальным соотношением клеточного и

соединительнотканного компонента. Склеротические процессы в плацентарных ворсинах характеризуются разрастанием плотной соединительной ткани из-за пролиферации фибробластов и повышенного биосинтеза ими различных коллагенов и ГАГ [32, 89, 113]. При длительном течении преэклампсии в большинстве мелких концевых ворсин, бедных сосудами, строма пронизана густой сетью коллагеновых волокон. В стромах створчатых ворсин выявляется неравномерное распределение углеводсодержащих биополимеров. Обнаружена коллагенизация аргирофильных волокон, накопление в основном веществе стромы ГАГ, мукопротеинов и гликопротеинов. При этом уплотнение основного вещества стромы, коллагенизация аргирофильных волокон ведут к значительному снижению проницаемости сосудов и функциональной недостаточности плаценты [55, 121].

Гистологически выделен вариант хаотичных склерозированных ворсин, характерный для тяжелой преэклампсии и гипертензии беременных. Эти мелкие ворсины не соответствуют типичным терминальным ветвям, в них большое количество фибробластов, коллагена I, III, IV типа. А обычно в тканях плаценты обнаруживаются I, III, IV, V, VI, VII, VIII, XIII, XV и XVIII типы коллагена. При этом IV и V типы коллагена входят в состав базальных мембран, а III тип коллагена совместно со структурными гликопротеинами составляют основу ретикулиновых волокон [62, 83, 102]. Важную роль в построении межклеточных образований мезенхимы плаценты играют ГАГ, а также тканевые и сывороточные гликопротеины [109, 164].

Изменения количества коллагена и других соединительно-тканых составляющих в матке и биологических жидкостях в период гестации характеризует высокий уровень процессов метаболизма. Половые гормоны играют одну из важных ролей при регуляции изменений соединительной ткани матки и родовых путей в зависимости от срока гестации [104, 144].

Факторами риска преэклампсии являются первобеременность, возраст более 40 лет, индекс массы тела более 35, сахарный диабет, хронические

заболевания почек, хроническая гипертензия, многоплодная беременность, сосудистая патология, семейный анамнез по наличию преэклампсии, тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром.

В Российской Федерации (РФ) принята клиническая классификация преэклампсии 2013 году, различают умеренную и тяжелую преэклампсию. Диагноз верифицируют согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (приказ Минздрава России от 27.05.97г. №170, с изменениями и дополнениями от 2017 года).

В настоящее время клиническая картина преэклампсии характеризуется стертой течения и увеличением числа малосимптомных атипичных форм заболевания [101].

Специфический симптомокомплекс возникает после 20 недель беременности. Диагноз заболевания и ориентация в степени тяжести должны быть основаны на оценке сердечно-сосудистой системы, функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, дыхания, нервной системы и оценке внутриутробного состояния плода. Основной признак преэклампсии – гипертензионный синдром. Гестационное повышение артериального давления 140/90 мм рт. ст. и выше у беременных, имевших нормальное артериальное давление до 20 недель, является диагностически значимым. Спазм сосудов приводит к гипертензии, к тканевой ишемии, усиленной проницаемости стенки капилляров, гипоксии, выхождению белков в ткани, к нарушению онкотического давления, приводя к клинически выраженным отекам [3, 14, 119]. Раньше других страдает концентрационная функция почек. Параллельно снижается выделительная функция. В результате повреждения почек белки с низкой молекулярной плотностью проходят через стенку капилляров и осаждаются в канальцах. Снижение клубочковой фильтрации в сочетании с нарушением регуляции водно-электролитного обмена вызывает нарушение равновесия в клубочково-канальцевой системе, вызывая задержку воды и натрия. Нарушение

азотовыделительной функции почек при преэклампсии приводит к повышению концентрации мочевины и креатинина в крови [3, 28, 33, 144].

Наиболее характерными признаками поражения печени является нарушение белковообразовательной и антитоксической функции. Гипопротеинемия является также следствием потери белка во внеклеточное пространство. На фоне прогрессирующей преэклампсии при длительном нарушении микроциркуляции возникают развитие внутричерепной гипертензии, изменения центральной и периферической нервной системы, острые нарушения мозгового кровообращения, развитие эклампсии, появление судорожной готовности [58, 64, 78, 101].

Большую роль в развитии преэклампсии играют изменения гемостаза. Наиболее значимыми являются изменения уровня продуктов деградации фибриногена-фибрина, а нарушение фибринолитической активности. Почти у каждой третьей беременной с преэклампсией отмечается тромбоцитопения различной степени, которая может на несколько недель опережать другие проявления. Вследствие нарушения маточно-плацентарного кровотока из поврежденной ишемией плаценты в кровь попадают тромбопластические вещества, что приводит к внутрисосудистому свертыванию крови [35, 78, 88, 98].

Патологический процесс в организме приводит к плацентарной недостаточности и задержке роста плода.

По литературным данным каждый шестой ребенок у матерей на фоне преэклампсии рождается преждевременно, у каждого пятого ребенка нарушено физическое или психоэмоциональное развитие, значительно повышена заболеваемость в младенческом и детском возрасте [121].

1.3. Возможности диагностики плацентарной недостаточности у беременных женщин с преэклампсией

Диагностические критерии степени тяжести преэклампсии основаны на совокупности клинических и лабораторных критериев. Критерии

преэклампсии: протеинурия более 0,3 г/л, гипертензия выше 140/90 мм рт.ст., быстро нарастающие отеки. Прогнозирование преэклампсии в I и II триместре до появления клинических проявлений осуществляют на основании наличия предикторов. Наличие 2-3 следующих признаков свидетельствует о высокой вероятности преэклампсии: прогрессирующее уменьшение числа тромбоцитов до 160×10^9 /л и менее, гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза: увеличение агрегации тромбоцитов до 76%, уменьшение АЧТВ менее 20 сек., гиперфибриногемия до 4,5 г/л, уменьшение уровня антитромбина III до 63%, лимфопения 18% и менее, повышение активации перекисного окисления липидов, нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного кровотока [3, 6, 71, 72].

Плацентарная недостаточность подтверждается данными наружного акушерского обследования, фетометрии и визуализации плаценты при ультразвуковом исследовании, кардиотокографии, доплерометрии сосудов матки, пуповины и плода. Наиболее информативным является ультразвуковое исследование, определяющее фетометрические показатели, предполагаемую массу тела плода, расхождение которых со сроком беременности на 2 недели и более свидетельствует о задержке развития плода. При обнаружении гипотрофии плода важно динамическое ультразвуковое исследование [75, 121].

Внутриутробная гипоксия плода диагностируется при изменении его двигательной активности, сердечной деятельности и состава околоплодных вод. Оценка сердечной деятельности, как главного показателя внутриутробного страдания, основывается на данных кардиотокографии [117].

Качество околоплодных вод оценивают при помощи амниоскопии. В нормальном состоянии околоплодные воды бывают прозрачными, содержат небольшое количество подвижных хлопьев сыровидной смазки. Зеленое окрашивание околоплодных вод меконием, уменьшение их количества и

сгущение свидетельствует о внутриутробном страдании плода [43, 129].

Биофизический профиль плода определяется согласно ультразвуковому исследованию и данными нестрессового теста при кардиотокографии. Снижение оценки до 7 баллов и менее характеризует страдание плода [108].

Ультразвуковое исследование состояния плаценты в течение беременности диагностирует локализацию плаценты, размеры, структуру и различные патологические изменения. На хроническую ПН указывает уменьшение плаценты более чем на 0,5 см, а также ее преждевременное старение и замедленное развитие [54, 74, 75, 76].

Кровоток в межворсинчатом пространстве, маточных и пуповинных артериях значительно снижается при ПН [22, 63, 84, 93, 103]. При ПН выявляют увеличение ПИ, ИР и СДО в сосудах пуповины из-за снижения диастолического кровотока, свидетельствующего о повышении сосудистого сопротивления в плодовой части плаценты. Повышение ИР в аорте плода при его снижении в средней мозговой артерии и во внутренней сонной артерии оценивается как показатель централизации кровообращения в гипоксических условиях. Многие авторы предлагают использовать доплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока как скрининговый метод выявления ПН [22, 84, 103, 146].

Исследователями описывается два варианта развития патологического процесса ПН. Во-первых, выявляется нарушение кровотока в маточных артериях, при прогрессировании патологии в процесс вовлекается артерия пуповины, и затем аорта плода. Такая картина наблюдается при преэклампсии и экстрагенитальной патологии. Во-вторых, гемодинамические нарушения диагностируются только в системе плодово-плацентарного кровообращения при нормальном кровотоке в маточных артериях [128].

По уровню гормональной активности фетоплацентарного комплекса можно судить о его состоянии. Хорионический гонадотропин, плацентарный α -микроглобулин, плацентарный лактоген и прогестерон выделяются синцитиотрофобластом, уровень которых отражает гормональную

плацентарную функцию. Во второй половине беременности уровень прогестерона в крови наиболее показательно характеризует состояние плаценты. При ПН, возникающей на фоне нарушения созревания плаценты, уровень прогестерона существенно снижается [19, 34, 41, 45]. В ранние сроки беременности наиболее информативным показателем является концентрация ХГ в крови матери. ХГ является гликопротеидом. Снижение уровня ХГ может сопровождаться задержкой развития плода [55, 59, 72]. Так как синтез эстрогенов происходит и в плацентарной ткани, и в организме плода, определение их уровня достоверно характеризует состояние плода. В большей мере важна концентрация ЕЗ, так как происходит снижение продукции этого гормона печенью плода [74, 84, 101].

Для определения гормональной функции плаценты используются три наиболее информативных показателя: концентрация в крови беременной плацентарного лактогена, эстриола и кортизола. Определение содержания в крови и моче проводят в динамике и в комплексном сочетании с другими методами [115, 119, 141].

Для оценки функции плаценты проводится определение уровня трофобластического b1-гликопротеина (ТБГ) в сыворотке материнской крови. Синтез ТБГ происходит в синцитиотрофобластных клетках с последующей локализацией в цитоплазме цитотрофобластов и синцитиотрофобластов хориона незрелой плаценты. В сформировавшейся зрелой плаценте ТБГ диагностируется в остаточном трофобласте, в составе островков фибрина и на внешней поверхности микроворсинок на плазматических мембранах [59, 115].

Не менее важным методом диагностики патологических состояний плода является определение кислотно-основного состояния крови плода, взятой из сосудов кожи предлежащей головки, по пробе Залинга. В первый период родов уменьшение рН до 7,2 оценивают субкомпенсированным ацидозом, ниже 7,2 - декомпенсированным ацидозом, свидетельствующим о гипоксичном состоянии плода. Декомпенсированный ацидоз в сочетании с

нарушениями частоты сердечных сокращений является главным признаком гипоксического состояния плода, требующего немедленного родоразрешения [7, 76, 119].

Большое диагностическое значение имеют исследования амниотической жидкости. Эпителий амниона первоначально состоит из двух слоев клеток: однослойного плоского эпителия и мезодермальных клеток. К 7-8-й неделе беременности формируется базальный слой эпителия, а в подлежащем слое образуются первые коллагеновые волокна. На 13-й неделе образуются типичные плодные оболочки со следующими слоями: амниональный эпителий, базальный слой, слой из фибробластов, волокон коллагена, прерывистый слой цитотрофобласта. Иммуноморфологически показано, что амниоциты активно продуцируют гликопротеиды, коллаген и ламин, входящие в состав базального слоя. В плодных оболочках имеется толстый слой соединительной ткани под эпителием. В матриксе выявлены гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота и хондроитинсульфаты [109].

Амниотическая жидкость (АЖ), являясь частью защитной системы, предохраняет плод от различных механических, химических, инфекционных действий. Изменения состояния плода и плацентарной системы отражается на составе и свойствах АЖ. Много работ посвящено изучению активности ферментов в АЖ, в частности щелочной фосфатазы, окситоциназы, различных дегидрогеназ, урокиназы, гистидазы, аминоксидазы, креатинфосфатазы, ацетилхолинэстеразы и других, поскольку активность их увеличивается при внутриутробной гипоксии или антенатальной гибели плода [77]. АЖ является промежуточным звеном в гормональном обмене между организмами матери и плода. В последнее десятилетие определение содержания гормонов в АЖ чаще становится предметом научных исследований, это позволяет получить информацию о функциональном состоянии плаценты, которое определяется, например синтезом ХГ и ПЛ. В прямой зависимости от состояния маточно-плацентарного кровотока находится продукция эстрогенов. Проведено комплексное изучение

перикисного окисления липидов и антиоксидантной системы – супероксиддисмутаза и альфа-токоферола в системе мать-плод в АЖ. Выявлено, что гипоксия плода сопровождается активацией свободно-радикального окисления липидов и недостаточностью эндогенных антиоксидантов [115, 124, 135, 167, 180].

В настоящее время доказано, что различные изменения обмена коллагена являются важным патогенетическим звеном разных заболеваний, однако, при осложнениях беременности, в частности при преэклампсии и плацентарной недостаточности метаболизм биополимеров соединительной ткани изучен крайне недостаточно.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами проведено клинико-лабораторное когортное исследование 1241 беременных женщин за период 2006-2012 г.г. Исследования проводились на базе женской консультации и родильного дома Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Родильный дом №3» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики (главный врач А.Н. Лапин), консультативно-диагностического отделения акушерской и гинекологической патологии и перинатального центра Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (главный врач к.м.н. Н.А. Михайлова), являющихся клиническими базами Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование проведено с получением добровольного информированного согласия женщин в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Проведение исследования одобрено этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аппликационный №354 от 24.09.2006 года.

Расчет количества наблюдений произведен определением объема выборки по частоте явления, по формуле Л. Сепетлиеа (1984) [96]:

$$n = \frac{t^2 \cdot p \cdot q}{\Delta^2}, \quad (2.1)$$

где: n – численность выборочной совокупности;

t – критерий Стьюдента, $t = 2$;

p – частота изучаемого явления в популяции (%);

q – величина обратная p , находящаяся по формуле $q = 100 - p$;

Δ – величина предельно допустимой ошибки, для рассматриваемого случая равная 10%

По данным Г.М. Савельевой (2009) и Г.Т. Сухих (2010) частота преэклампсии у беременных встречается от 2% до 22%, что позволило сформировать репрезентативную выборочную совокупность в 67 единиц наблюдения [101]. Однако для более углубленного анализа изучаемой проблемы нами было обследовано 145 пациенток (рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Группы формировались по принципу за период: 2006–2012 годы. С применением случайной и типологической выборки проводился отбор в группы исследования методом уравновешенных групп идентично возрасту,

социальному, семейному и образовательному статусу, паритету беременностей, соматическому и репродуктивному здоровью. Результаты исследований были получены при проспективном и ретроспективном анализе наблюдения за беременными пациентками, оценке анамнестических данных и выкопировке сведений из индивидуальной карты беременной (ф. №111), истории родов (ф. №096/у), истории развития новорожденного (ф. №097/у).

На I этапе исследования было обследовано 1241 беременных, из которых на II этапе в соответствии с критериями включения были сформированы группа наблюдения и группа сравнения, включающие 197 пациенток.

Критерии включения в группу наблюдения:

- наличие преэклампсии;
- возраст пациенток от 16 лет до 40 лет;
- плацентарная недостаточность.

Критерии включения в 1 подгруппу наблюдения:

- наличие преэклампсии умеренной степени.

Критерии включения во 2 подгруппу наблюдения:

- наличие преэклампсии тяжелой степени.

Критерии исключения из группы наблюдения:

- недифференцированная дисплазия соединительной ткани;
- оперированные пороки сердца;
- инфекционные заболевания, в частности гепатит;
- беременность после применения ВРТ;
- бесплодие в анамнезе;
- аутоимунные заболевания;
- хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации;
- врожденные и/или приобретенные пороки сердца;
- возраст менее 16 и более 40 лет.

2.2 Клиническая характеристика обследуемых беременных

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 плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии. Из них у 98 (49,7%) женщин (I подгруппа) беременность осложнилась плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести и у 47 (23,9%) (II подгруппа) беременность осложнилась плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии тяжелой степени тяжести. В группу сравнения вошли 52 (26,4%) беременные женщины, не имеющие клинических признаков плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Диагноз плацентарной недостаточности и преэклампсии устанавливались на основании проведенного обследования.

Разделение беременных с преэклампсией по степеням тяжести проводили по приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 года №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также согласно клиническим рекомендациям (протоколу) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденным Письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.09.2013 года №15-4/10/2-7138.

Возраст женщин колеблется от 16 до 40 лет и достоверно в группе не отличался, в среднем составил у пациенток I подгруппы наблюдения - $24,8 \pm 4,3$ лет, II подгруппы наблюдения - $25,6 \pm 4,8$ и группы сравнения - $24,6 \pm 3,7$ лет ($p > 0,05$) (таблица 1).

Большинство пациенток независимо от группы находились в возрасте от 20 до 30 лет, что характеризует важность медико-социального исследования. Следует выделить, что каждая третья в группе наблюдения и каждая четвертая в группе сравнения в возрасте 30 лет и выше. Общеизвестно, что репродуктивный возраст беременных старше 30 лет является фактором повышенного риска развития плацентарной недостаточности [77, 130].

Таблица 1 - Характеристика возрастного состава беременных ($P \pm m$)

Возрастной диапазон	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.	$P \pm m$
16-20 лет	8	8,2±2,8	5	10,6±4,5	5	9,7±4,1
21-25 лет	37	37,7±4,9	17	36,2±7,0	21	40,4±6,8
26-30 лет	27	27,6±4,5	11	23,4±6,2	15	28,8±6,3
31-35 лет	16	16,3±3,7	8	17,0±5,5	7	13,5±4,7
35-40 лет	10	10,2±3,1	6	12,8±4,9	4	7,6±3,7
Всего	98	100,0	47	100,0	52	100,0

Анализ образовательного уровня беременных женщин выявил, что половина женщин имеют высшее образование (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика образовательного уровня обследуемых женщин ($P \pm m$)

Уровень образования	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.	$P \pm m$
Высшее образование	40	40,8±5,0	21	42,6±7,2	21	40,4±6,8
Незаконченное высшее	24	24,5±4,3	9	21,3±6,0	12	23,1±5,8
Среднее профессиональное	28	28,6±4,6	14	29,8±6,7	16	30,8±6,4
Среднее	6	6,1±2,4	3	6,3±3,5	3	5,8±3,2
Всего	98	100,0	47	100,0	52	100,0

В группе наблюдения 64,8±4,0 и в группе сравнения – 63,5±6,8 на 100 обследованных женщин имели высшее или незаконченное высшее образование, соответственно, 29,0±3,8 и 30,8±6,4 на 100 беременных среднее профессиональное образование ($p > 0,05$).

Группы были уравновешены также и по социальному статусу ($p>0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика беременных по социальному положению ($P\pm m$)

Социальное положение	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.	$P\pm m$
Служащие	54	55,2±5,0	24	51,1±7,3	26	50±7,3
Рабочие	19	19,4±3,9	11	23,4±6,2	13	25±6,3
Учащиеся	11	11,2±3,2	6	12,8±4,9	7	13,5±4,9
Домохозяйки	7	7,1±2,6	4	8,5±4,1	4	7,7±3,9
Состоит на бирже труда	7	7,1±2,6	2	4,2±2,9	2	3,8±2,8
Всего	98	100,0	47	100,0	52	100,0

В 75,0% пациентки независимо от группы работали, в основном были служащими, каждая восьмая училась в различных учебных заведениях.

Таким образом, обследованные нами пациентки по возрасту, уровню образования и социальному положению между собой были сопоставимы.

Обращает внимание, что беременные обеих подгрупп наблюдения были в основном городскими жительницами, где уровень загрязнения окружающей среды, а также высокий ритм жизни, сопровождающийся частыми стрессовыми ситуациями, неблагоприятно отражается на течении беременности и развитии осложнений, в том числе плацентарной недостаточности. Только каждая девятая пациентка проживала в сельской местности.

Анамнестические данные обследованных пациенток свидетельствуют о том, что группа наблюдения представлена преимущественно первородящими женщинами (таблица 4).

Среди всех обследованных групп преобладали соматически и акушерско-гинекологически отягощенные первородящие женщины. Обращает внимание, что каждая третья (32%) пациентка имела исходный дефицит веса. В I подгруппе наблюдения число первородящих женщин 83 (84,7±4,9 на 100 обследованных) не отличалась от II подгруппы - 40 (85,1±5,2

на 100) ($p > 0,05$), что достоверно не отличалось, хотя было больше по отношению к группе сравнения 36 ($69,2 \pm 6,4$ на 100 обследованных) ($p > 0,05$).

Таблица 4 - Структура паритета беременностей ($P \pm m$)

Паритет родов	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.	$P \pm m$
Первобеременные первородящие	44	$44,9 \pm 5,0$	27	$57,4 \pm 7,2$	21	$40,4 \pm 6,8$
Повторнобеременные первородящие	39	$39,8 \pm 4,9$	3	$6,4 \pm 3,3^*$	15	$28,8 \pm 6,3$
Повторнородящие	15	$15,3 \pm 3,6$	17	$36,2 \pm 5,2$	16	$30,8 \pm 6,4$
Всего	98	100,0	47	100,0	52	100,0

Примечание: достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения * – $p < 0,05$.

Число первородящих с преэклампсией тяжелой степени и плацентарной недостаточностью при повторной беременности было достоверно ниже, чем при преэклампсии умеренной степени и плацентарной недостаточности и практически здоровых беременных.

Аборты среди пациенток групп наблюдения и сравнения встречались примерно с одинаковой частотой во всех группах (таблица 5).

Таблица 5 - Структура абортов в обследуемых группах ($P \pm m$)

Вид аборта	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.	$P \pm m$
Аборт	29	$29,6 \pm 4,6$	10	$21,3 \pm 6,0$	14	$26,9 \pm 6,1$
Самопроизвольный аборт	12	$12,2 \pm 3,3$	7	$14,9 \pm 5,2$	5	$9,6 \pm 4,1$
Замершая беременность	7	$7,1 \pm 2,6$	6	$12,8 \pm 4,9$	4	$7,7 \pm 3,7$
Внематочная беременность	3	$3,1 \pm 1,8$	-	-	2	$3,8 \pm 2,7$
Всего	51	$52,0 \pm 5,0$	23	$48,9 \pm 7,3$	25	$48,1 \pm 6,9$

Обращает внимание среди обследуемых высокое число самопроизвольных абортов и несостоявшихся беременностей.

Таким образом, обследуемые группы беременных были сопоставимы между собой по акушерскому анамнезу.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания отражаются на течение гестации, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного (таблица 6).

Таблица 6 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных (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
Железодефицитная анемия	57	58,2±5,0**	29	61,7±7,1**	19	36,5±6,7
Сердечно-сосудистые заболевания	34	34,7±4,8***	24	51,1±7,3***	1	1,9±1,9
Заболевания мочевыделительной системы	33	33,7±4,8***	20	42,6±7,2***	4	7,7±3,7
Заболевания ЖКТ	25	25,5±4,4***	12	25,5±6,4***	2	3,8±2,7
Заболевания органов зрения	12	12,2±3,3	10	21,3±6,0*	4	7,7±3,7
Болезни бронхо-легочной системы	7	7,1±2,6	5	10,6±4,5	3	5,7±3,2
Эндокринные заболевания	5	5,1±2,1	3	6,4±3,2	1	1,9±1,9
Всего	173		103		34	

Примечание: достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

При анализе фоновой патологии отмечено, что у 133 (91,7%) женщин группы наблюдения имелись соматические заболевания, что в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения у 19 (36%) женщин. До наступления настоящей беременности и в период течения беременности на каждую беременную I подгруппы выявлено 1,8 соматических заболеваний (173 заболевания на 98 женщин), II подгруппы – 2,2 соматических заболеваний (103 заболеваний на 47 женщин), в группе сравнения – 0,7 соматических заболеваний (34 заболеваний на 52 женщины).

Среди заболеваний у беременных с ПН при преэклампсии лидируют железодефицитная анемия, заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также желудочно-кишечного тракта (p<0,001).

Анализ гинекологических заболеваний из анамнеза жизни представлен в таблице 7. На одну пациентку в I подгруппе приходилось 0,76 гинекологических заболеваний (74 заболевания на 98 женщин), во II подгруппе - 0,83 гинекологических заболеваний (39 заболеваний на 47 женщин), что статистически чаще, чем в группе сравнения 0,54 (28 заболеваний на 52 женщины) ($p < 0,05$).

Таблица 7 - Структура гинекологических заболеваний ($P \pm m$)

Заболевания	Группа наблюдения				Группа сравнения n=52	
	I подгруппа наблюдения n=98		II подгруппа наблюдения n=47			
	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	27	27,6±4,5	10	21,3±6,0	9	17,3±5,0
Фоновые болезни шейки матки	13	13,3±2,8	9	19,1±5,7	6	11,5±4,4
НМФ	11	11,2±3,2	7	14,9±5,2	2	3,8±2,7
Вульвовагинит	9	9,2±2,9	5	10,6±4,5	5	9,6±4,1
Кисты яичников	7	7,1±2,6	3	6,4±3,6	2	3,8±2,7
Бесплодие в анамнезе	5	5,1±2,2	3	6,4±3,6	1	1,9±1,9
Миома матки	2	2,0±1,4	2	4,3±3,0	2	3,8±2,7
Всего	74	75,5±4,3	39	82,9±5,5	28	53,8±6,9

В структуре заболеваний у всех обследованных пациенток лидируют хронические воспалительные заболевания органов малого таза и составляют в I подгруппе 27,6±4,5 на 100 обследуемых, во II подгруппе, соответственно, 21,3±6,0 на 100, что достоверно не отличалось от группы сравнения 17,3±5,0 ($p > 0,05$). Патологические изменения формирования и функций плаценты могут быть вызваны хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Немаловажное значение в формировании плацентарной недостаточности имеют другие заболевания женских половых органов. В частности полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности среди беременных с плацентарной недостаточностью, нарушений менструальной функции и фоновых болезней шейки матки. Нарушения менструальной функции, связанные чаще всего с гормональными

расстройствами, отмечены в I подгруппе - у 11 ($11,1 \pm 3,2$ на 100), во II подгруппе – у 7 ($14,9 \pm 5,2$ на 100), в группе сравнения – у 2 ($3,8 \pm 2,7$ на 100) пациенток ($p > 0,05$). Фоновые болезни шейки матки встречались, соответственно, в $13,3 \pm 2,8$ на 100, в $19,1 \pm 5,7$ на 100 и $11,5 \pm 4,4$ на 100 пациенток ($p > 0,05$).

При оценке репродуктивного анамнеза выявлено, что возраст менархе (I подгруппа – $13,2 \pm 0,8$ лет, II подгруппа – $13,4 \pm 1,2$ лет, группа сравнения – $13,3 \pm 1,4$ лет) не отличался от такового в популяции ($p > 0,05$). У большинства женщин (I подгруппа 85,7%, II подгруппа 78,7%, группа сравнения 92,3%) менструальный цикл был регулярным и не отличался по продолжительности, соответственно, ($27,8 \pm 2,3$ дней, $28,9 \pm 1,7$ дней и $28,8 \pm 2,4$ дней) и длительности кровотечения ($5,0 \pm 1,3$ дней, $4,8 \pm 1,2$ дней и $5,1 \pm 2,3$ дней) ($p > 0,05$). Нарушения менструального цикла были чаще в группе наблюдения, особенно при тяжелой преэклампсии – 41 (41,8%), проявлялись альгоменорей у каждой четвертой и гиперполименореей у каждой пятой пациентки. Каждая вторая из обследуемых женщин указала на раннее начало (до 18 лет) сексуальных отношений.

2.3 Методы исследования

Оценка состояния здоровья беременной, плода и новорожденного проводилась на основе общих клинических методов исследования по изучению клинико-лабораторных показателей у всех беременных женщин в динамике гестации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 01.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Ультразвуковое исследование плода проводилось в соответствии с практическими рекомендациями Международного общества ультразвуковой

диагностики в акушерстве и гинекологии «ISUOG» в 12-13, 20-21, 32-34 недель беременности на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «Aloca SSD 1400», «Aloca SSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония).

При проведении ультразвукового исследования оценивалось также состояние плаценты по степени ее зрелости, изменениям ее структуры, которые свидетельствовали о хронической плацентарной недостаточности.

Ультразвуковая доплерография проводилась для оценки состояния маточно-плацентарного и плодового кровотока в маточных артериях, пуповинной артерии, средней мозговой артерии плода в 20-26, 30-34 и 37-40 недель в соответствии с практическими рекомендациями ISUOG на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «Aloca SSD 1400», «Aloca SSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония).

Проведено 394 доплерографий.

Кардиотокография плода проводилась на аппаратах: МАК-02 «Ч» (Россия), Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Великобритания), с частотой ультразвукового датчика 1,5 МГц после 26 недель беременности

Нами проведено 314 КТГ.

Клиническая оценка состояния новорожденных проводилась с оценкой адаптационных возможностей центральной нервной системы с последующей регистрацией баллов по Апгар на первой и пятой минутах жизни; морфофункциональных показателей; признаков доношенности; признаков зрелости; а также последующим выявлением различных нарушений раннего неонатального периода новорожденного.

Морфофункциональные методы исследования плаценты проводились с окраской срезов по Ван-Гизону согласно стандартным методикам в Республиканском детском патолого-анатомическом бюро г.Ижевска с

формированием заключения согласно данным экспертно-компьютерной системы прогнозирования состояния здоровья детей [90].

Нами изучено состояние 197 последов родильниц.

Оценка обмена биополимеров соединительной ткани

Для характеристики состояния метаболизма соединительной ткани у изучаемого контингента беременных проведены исследования в сыворотке крови и амниотической жидкости. Обследование проводили в сроке гестации 15-16 нед. и 20-24 нед., а также при госпитализации в роддом на родоразрешение. Амниотическую жидкость собирали в родах при отхождении вод, без примеси крови. Исследования проводились в лаборатории клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой профессор, д.м.н. П.Н. Шараев).

Изучение обмена коллагена проведено по количественному определению специфичного для этого белка аминокислоты - свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидносвязанного гидроксипролина (ПСГОП) в сыворотке крови и околоплодных водах. Метаболизм гликопротеинов изучали путем количественного определения свободных, олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови, а также олигосвязанной и белоксвязанной фукозы, фукозидазы и гиалуронидазы в сыворотке крови и околоплодных водах по методам, разработанным П.Н. Шараевым и соавт. (2001).

Статистические методы

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу методами вариационной статистики при использовании компьютерных программ “Microsoft Excel” и “ Statistica for Windows”.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью методов вариационной статистики при вычислении средней арифметической величины (M), среднего квадратичного отклонения (σ), средней ошибки средней арифметической (m), а также коэффициента достоверности (t). После определения коэффициента достоверности (t) по критериям Стьюдента находили показатель вероятности (степень вероятности) – p . Достоверным считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

Для получения информации о силе связи между двумя количественными признаками проводили расчет коэффициента корреляции [64].

ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО У ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

3.1 Клинические особенности течения беременности у женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии

Во время наблюдения в условиях женской консультации были выявлены следующие особенности. Беременные группы наблюдения регулярно посещали врача акушера-гинеколога женской консультации, но пациентки I подгруппы достоверно чаще - в среднем частота посещений составила $13,2 \pm 0,2$ явок, чем II подгруппы $9,1 \pm 0,4$ раз ($p < 0,001$). Это обусловлено тем, что в связи с прогрессированием преэклампсии пациентки чаще были госпитализированы и родоразрешены в более ранние сроки беременности. Взяты на диспансерное наблюдение после 12 недель беременности, соответственно, 4 (4%) женщины и 2 (4,3%). В группе сравнения беременные женщины посетили женскую консультацию в среднем $12,0 \pm 0,2$ раз ($p < 0,01$), поздняя явка на учет выявлена в 2 (3,8%) случаях.

В группе наблюдения у беременных выявлена высокая частота осложнений беременности и прогрессирования экстрагенитальной патологии (таблица 8). Так в I подгруппе в течение беременности отмечены признаки угрозы прерывания беременности у каждой четвертой ($24,5 \pm 2,6$ на 100 обследованных), прогрессирование экстрагенитальной патологии у каждой третьей ($37,8 \pm 3,1$ на 100 обследованных), у каждой второй - аппаратными методами диагностирована плацентарная недостаточность ($52,0 \pm 5,1$ на 100 обследованных) и гипоксия плода ($48,0 \pm 4,6$ на 100 обследованных). Кроме того, при преэклампсии умеренной степени получили стационарное лечение с последующей выпиской из стационара 19 (19,4%) беременных женщин. Остальные беременные 79 (80,6%) с преэклампсией умеренной степени были госпитализированы в родовспомогательное учреждение с последующим родоразрешением.

Таблица 8 - Структура заболеваний женщин во время беременности

Заболевания	I группа наблюдения n=98		II группа наблюдения n=47		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
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	-	-
Прогрессирование экстрагенитальной патологии	37	37,8±3,1 ***###	34	72,3±3,8 ***	8	15,4±5,0
Угроза прерывания беременности	24	24,5±2,6 ***###	21	44,7±4,2 ***	7	13,5±4,7
Вульвовагинит	23	23,5±2,4 *	11	23,4±3,5 *	4	7,7±3,7
Грипп, ОРВИ	13	13,3±1,3	8	17,0±2,3	5	9,6±3,9
Всего	293		180		24	

Примечание: достоверность различий показателей по триместрам между группами: *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей по триместрам между подгруппами: ### – $p < 0,001$.

Во II подгруппе достоверно чаще выявлены признаки угрозы прерывания беременности в 44,7±4,2 случаях на 100 обследованных, что на 45,2% выше, чем при умеренной преэклампсии и плацентарной недостаточности, прогрессирование экстрагенитальной патологии было в 2 раза чаще 72,3±3,9 на 100 обследованных, чем в I подгруппе – 37,8±3,1. У каждой второй установлена плацентарная недостаточность у 53,2±4,3 и гипоксия плода у 51,1±4,9 ($p < 0,001$).

В группе сравнения угроза прерывания беременности в 13,5±4,7 случаях на 100 обследуемых и прогрессирование экстрагенитальной патологии в 15,4±5,0 случаях была достоверно реже независимо от подгруппы, отсутствовала плацентарная недостаточность и гипоксия плода. В условиях женской консультации прогностически важным на развитие преэклампсии является появление патологических прибавок массы за неделю и быстрого нарастания отеков тела. При умеренной преэклампсии в I подгруппе общая прибавка массы составила в среднем 11,1±0,2 кг, до 12 кг -

в 64 (65,3)% случаев и более 12 кг - в 34 (34,7%) случаев. Патологическая прибавка массы тела за неделю установлены в среднем с $34,3 \pm 0,2$ недель беременности, которая совместно с отеками тела отмечались у 57 (58,2%) беременных женщин.

При тяжелом течении преэклампсии во II подгруппе общая прибавка массы тела составила в среднем $11,3 \pm 0,3$, однако следует отметить начало регистрации патологических прибавок на неделю раньше в I подгруппе в среднем с $25,4 \pm 0,5$ недели ($p < 0,001$), при этом за беременность прибавили в весе более 12 кг - в 31 (65,9%) случаев. Патологическая прибавка массы тела и отеки тела отмечались у 37 (78,7%) беременных женщин. Указанные изменения закончились более ранним родоразрешением.

В группе сравнения общая прибавка массы тела составила за период беременности $10,1 \pm 0,3$ кг. Патологическая прибавка массы тела отмечалась у 7 (13,5%) беременных женщин ($p < 0,001$).

Показатель заболеваемости беременных женщин в течение беременности составил в I подгруппе 2,9 заболеваний на 1 беременную женщину, во II подгруппе - 3,8, в группе сравнения - 0,5.

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 ($r = +0,32$, $p < 0,05$).

В I подгруппе в течение беременности по поводу угрозы преждевременных родов лечение в стационарных условиях проведено 17 (17,3%) беременным, по поводу плацентарной недостаточности - 13 (13,3%), в связи с обострением соматической патологии - 7 (7,1%), с преэклампсией умеренной степени - 11 (11,2%), во II подгруппе лечение в стационарных условиях потребовалось по поводу угрозы преждевременных родов - 11

(23,4%) пациенткам, по поводу плацентарной недостаточности - 7 (14,9%) по поводу обострения соматической патологии – 11 (23,4%), с преэклампсией умеренной степени - 6 (12,8%). В группе сравнения стационарное лечение получали 3 (5,7%) пациенток по поводу угрозы преждевременных родов и 1 (1,9%) в связи с обострением соматической патологии. Беременные группы наблюдения в 13 раз чаще находились на стационарном лечении, чем беременные группы сравнения, то есть каждая вторая и только каждая седьмая ($p < 0,001$). Каждая пятая беременная II подгруппы дважды и более раз за беременность получила стационарное лечение, только 8 (17,0%) были выписаны из стационара. Остальные беременные с преэклампсией тяжелой степени были госпитализированы в родовспомогательное учреждение с последующим родоразрешением.

Таким образом, беременные женщины с преэклампсией, особенно тяжелой степени, достоверно чаще находились на стационарном лечении ($p < 0,001$).

При анализе показаний для стационарного лечения пациенток группы наблюдения при дородовой госпитализации выявлена высокая частота ПН на амбулаторном этапе (таблица 9).

Таблица 9 - Структура заболеваний беременных женщин при дородовой госпитализации

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
Преэклампсия умеренной степени	42	42,9±4,9	23	48,9±4,5 ###	-	-
Преэклампсия тяжелой степени	-	-	24	51,1±5,6 ###	-	-
Прогрессирование экстрагенитальной патологии	15	15,3±1,8 *	10	21,3±4,8 ***	3	5,8±2,8
Плацентарная недостаточность	8	8,2±2,8	11	23,4±4,9 ###	-	-
Предвестники родов	7	7,1±2,6	-	-	14	26,9±4,7
Неправильное положение плода	5	5,1±2,2	-	-	1	1,9±1,1
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	4	4,1±2,0	8	17,0±4,2 **##	2	3,9±1,7

Рубец на матке	2	2,0±1,4	12	25,5±5,1 ***###	5	9,6±4,1
Хроническая гипоксия плода	2	2,0±1,4	13	27,7±5,2 ***###	1	1,9±1,9
Юная или возрастная первородящая	2	2,0±1,4	-	-	4	7,7±3,7
Перенашивание	-	-	-	-	4	7,7±3,7
Крупный плод	1	1,0±1,0	-	-	3	5,8±3,2
Всего	98		101		38	

Примечание: достоверность различий показателей по триместрам между группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей по триместрам между подгруппами: ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$.

Все беременные из групп наблюдения были направлены врачом женской консультации или поступили самостоятельно в связи с появлением жалоб на дородовую госпитализацию с целью дообследования, лечения, определения срока и метода родоразрешения. Из группы сравнения дородовая госпитализация была у 15 (28,9%) беременных. В I подгруппе основным диагнозом при поступлении на госпитализацию была ПЭ умеренной степени у 42 (42,9±4,9) беременных, нарастание тяжести экстрагенитальной патологии у 15 (15,3±1,8), плацентарная недостаточность у 8 (8,2±2,8). Во II подгруппе 23 (48,9±4,5) беременных поступили в родильный дом с преэклампсией умеренной степени, с последующим установлением преэклампсии тяжелой степени, 24 (51,1±5,6) - с преэклампсией тяжелой степени, 13 (27,7±5,2) - с признаками гипоксии плода, 11 (23,4±4,9) - с ПН и 10 (21,3±4,9) - с прогрессированием экстрагенитальной патологии. В группе сравнения причиной поступления на дородовую госпитализацию послужили следующие состояния: предвестники родов в 7 (13,4±5,7) случаях, рубец на матке в 5 (9,6±4,1) случаях и неправильное положение плода в 1 (1,9±1,1) случае, обострение экстрагенитальной патологии в 2 (3,9±2,8) случаях.

При проведении клинического обследования женщин из группы наблюдения в течение беременности нами установлено нарастающее по мере прогрессирования беременности снижение числа тромбоцитов, гиперфибриногенемия, лимфопения (таблица 10).

Таблица 10 - Характеристика показателей крови

Показатели крови	I подгруппа наблюдения n=98			II подгруппа наблюдения n=47			Группа сравнения n=52		
	Триместр								
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$)	226,8 $\pm 3,2$	218,8 $\pm 2,8$	203,5 \pm 2,2''' ***	221,7 $\pm 5,5$ *	178,5 $\pm 5,9$ ''' *** ###	142,4 \pm 3,3''' *** ###	236,7 $\pm 4,7$	228,6 $\pm 4,1$	214,3 \pm 2,8'''
Количество лимфоцитов (%)	24,7 $\pm 0,3$	24,1 $\pm 0,4$	24,3 $\pm 0,3$	23,9 $\pm 0,6$	20,0 $\pm 0,2$ ''' *** ###	18,5 $\pm 0,4$ ''' *** ###	25,3 $\pm 0,7$	24,9 $\pm 0,4$	24,7 $\pm 0,4$
Фибриноген (г/л)	3,91 \pm 0,03 ***	3,84 \pm 0,05 ***	3,88 \pm 0,02 ***	3,95 \pm 0,19 ***	4,21 \pm 0,11 *** ##	4,82 \pm 0,23''' *** ###	3,05 \pm 0,04	3,12 \pm 0,05	3,14 \pm 0,04

Примечание: достоверность различий показателей по триместрам между группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей по триместрам между подгруппами наблюдения: ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; достоверность различий показателей по триместрам внутри группы: ''' – $p < 0,001$.

Оценивая адаптацию гемостаза во время гестации, следует указать, что тромбоциты играют основную роль в сохранении целостности сосудистой стенки. Значимых изменений количества тромбоцитов во время физиологической беременности не происходит. При развитии преэклампсии снижается продукция простаглицлина, который ингибирует синтез тромбоцитов, а также происходит укорочение жизни тромбоцитов [120]. Это позволяет диагностировать снижение количества тромбоцитов в анализах крови при прогрессировании преэклампсии [111]. По результатам нашего исследования выявлено уменьшение количества тромбоцитов по сравнению с исходным в течение беременности во всех группах с различной степенью снижения ($p < 0,001$).

Установлена прямая корреляционная зависимость уменьшения количества тромбоцитов во II триместре беременности от степени тяжести преэклампсии ($r = +0,36$, $p < 0,05$). При анализе изменений тромбоцитов в крови в течение беременности диагностировано достоверное уменьшение их количества со II триместра во II подгруппе до $178,5 \pm 5,9$, а также по

отношению к I подгруппе $218,75 \pm 1,79$ ($p < 0,001$) и к группе сравнения $228,61 \pm 4,09$ ($p < 0,001$). Значительное снижение тромбоцитов в III триместре отмечено во II подгруппе до $142,4 \pm 3,30$ и особенно по отношению к беременным I подгруппы $203,5 \pm 2,2$ и группы сравнения $214,31 \pm 2,8$ ($p < 0,001$).

Анализ изменений количества тромбоцитов внутри группы показал, что наиболее выражено снижение, происходящее со II триместра при преэклампсии тяжелой степени.

Оценивая состояние клеточного звена иммунитета следует указать, что достоверное уменьшение количества лимфоцитов в крови наблюдалось во II подгруппе с $23,89 \pm 0,57$ (I триместр) до $20,04 \pm 0,21$ (II триместр) и $18,54 \pm 0,41$ (III триместр) ($p < 0,001$) по сравнению с I подгруппой и группой сравнения ($p < 0,001$), что не исключает супрессию клеточного звена иммунитета при преэклампсии тяжелой степени.

Изменения в сыворотке крови уровня фибриногена характеризуются ростом с увеличением срока гестации в группах наблюдения и отсутствии достоверной динамики в группе сравнения. У беременных II подгруппы в I триместре беременности выявлена достоверная разница уровня фибриногена $3,95 \pm 0,19$ г/л по отношению к I подгруппе $3,80 \pm 0,03$ г/л и группе сравнения, , и $3,05 \pm 0,04$ г/л, во II триместре, соответственно, $4,21 \pm 0,11$ г/л; $3,84 \pm 0,05$ и $3,12 \pm 0,05$ г/л и в III триместре $4,82 \pm 0,23$ г/л; $3,88 \pm 0,02$ г/л и $3,24 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,001$). Внутри группы с увеличением срока беременности отмечается значимый рост уровня фибриногена, особенно у беременных II подгруппы с $3,95 \pm 0,19$ г/л в I триместре к III триместру до $4,82 \pm 0,23$ г/л ($p < 0,001$).

3.2. Оценка функции плацентарной системы и состояния плода у обследуемых женщин

По данным А.М. Милованова первичная плацентарная недостаточность проявляется гистологическими изменениями ангиогенеза, ветвления и созревания ворсин хориона, а вторичная плацентарная недостаточность - инволютивно-дистофическими изменениями хориальных

ворсин на фоне клеточных и тканевых компенсаторно-приспособительных реакций плацентарной ткани. В связи с этим первичная и вторичная ПН распознаются гистологически. По клиническому течению ПН в группе наблюдения характеризуется хронической плацентарной недостаточностью.

Плацентарная недостаточность в клиническом отношении является синдромом, отражающим патологическое состояние организма. При рассмотрении патогенеза хронической ПН важно сопоставление клинических проявлений с результатами ультразвукового сканирования плацентарной ткани и плода [60, 121]. К диагностическим признакам ПН во время беременности можно отнести: визуальные изменения плаценты при ультразвуковом исследовании, нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока при доплерометрическом исследовании, задержка развития плода, нарушение характера сердцебиения плода при кардиотокографии.

Изучение особенностей клинического течения плацентарной недостаточности при преэклампсии у обследуемых женщин фиксировали в специально разработанной «Карте обследования беременной женщины с плацентарной недостаточностью при преэклампсии», включающей все этапы обследования пациенток в процессе лечения и наблюдения в течение всей беременности, родов, а также состояние новорожденного ребенка.

У всех обследованных родильниц наиболее частая локализация плаценты диагностировалась на передней стенке матки. Особенности плацентографии у обследованных беременных представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Характеристика ультразвуковой плацентографии у беременных обследуемых групп

Показатель	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
Созревание плаценты						
Преждевременное	14	14,3±3,5 ***	16	34,0±6,9***##	-	-
Соответствует	84	85,7±3,5	31	66,0±6,9***##	52	100±0,0

сроку беременности		***				
Толщина плаценты						
Нормальная	89	90,8±2,9	24	51,1±7,3***###	51	98,0±1,9
Истончение	6	6,1±2,4	15	31,9±6,8***###	-	-
Утолщение	3	3,1±1,8	8	17,0±5,5**#	1	1,9±1,9
Количество околоплодных вод						
Нормальное	81	82,7±3,8	31	66,0±6,9***#	48	92,3±3,7
Маловодие	12	12,2±3,3	14	29,8±6,8***#	2	3,8±2,7
Многоводие	5	5,1±2,2	2	4,2±2,9	2	3,8±2,7

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами наблюдения: ## – $p < 0,01$, ### - – $p < 0,001$.

При эхографическом исследовании нами было выявлено в 2,4 раза чаще преждевременное созревание плаценты у 34,0±6,9 на 100 обследованных во II подгруппе по отношению к I подгруппе у 14,3±3,5 на 100 обследованных ($p < 0,001$), в то время как у обследованных группы сравнения этого не отмечалось. Несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку свидетельствует о хронической плацентарной недостаточности.

По данным Г.М. Савельевой и соавт. (2009) у 81,0-83,6% беременных с ПН выявляется истончение плаценты. М.В. Федоровой и соавт. (2008) выявлено, что ПН диагностируется при уменьшение толщины плаценты до 20 мм и менее. Наличие компенсаторно-приспособительных реакций сопровождается утолщением плаценты. По результатам УЗИ нормальная толщина плаценты в I подгруппе достоверно чаще установлена у 90,8±2,9 на 100 обследованных беременных в сравнении со II подгруппой 51,1±7,3 ($p < 0,001$). На 100 обследованных у пациенток II подгруппы 31,9±6,8 было диагностировано уменьшение толщины плаценты достоверно чаще по сравнению с I подгруппой 6,1±2,4 ($p < 0,001$). Подобная ситуация была и при утолщении плаценты на 100 обследованных, соответственно, во II подгруппе у 17,0±5,5 и в I подгруппе у 3,1±1,8 ($p < 0,05$). По отношению к группе

сравнения утолщение плаценты достоверно чаще встречалось в II подгруппе ($p<0,01$).

Установлено, что маловодие встречается в 2,5 раза чаще у беременных с преэклампсией тяжелой степени, а именно у $29,8\pm 6,8$ на 100 обследованных, чем у беременных с умеренной степенью преэклампсии, где показатель составил $12,2\pm 3,3$ на 100 обследованных ($p<0,05$) и к группе сравнения ($3,8\pm 2,7$ на 100 обследованных), соответственно, разница в 7,8 и 3,2 раза ($p<0,001$). Показатель по частоте встречаемости многоводия не имел статистически достоверных различий. По-видимому, маловодие при преэклампсии является проявлением атрофических процессов в ворсинах в составе слоя цитотрофобласта на фоне прогрессирующей ПН.

Задержка развития плода является еще одним признаком внутриутробного страдания плода, являющегося основным проявлением ПН при наличии преэклампсии [128, 145]. Важную роль в генезе ЗРП играют нарушения периферической и органной гемодинамики.

Таблица 12 – Структура задержки развития плода по данным ультразвукового исследования

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	$4,1\pm 2,0$	8	$17,0\pm 5,5^{**\#}$	-	-
ЗРП IIст.	1	$1,0\pm 1,0$	5	$10,6\pm 4,5^{*\#}$	-	-
ЗРП IIIст.	-	-	4	$8,5\pm 4,1^{*\#}$	-	-
III триместр						
ЗРП Iст.	8	$8,2\pm 2,8$	2	$4,2\pm 2,9$	-	-
ЗРП IIст.	2	$2,0\pm 1,4$	1	$2,1\pm 2,1$	-	-
ЗРП IIIст.	-	-	-	-	-	-
Всего	15	$15,3\pm 3,6^{**}$	20	$42,6\pm 7,2^{***\#\#\#}$	-	-

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # – $p<0,05$, ### - – $p<0,001$.

В наших наблюдениях была выявлена ЗРП у $15,3\pm 3,6$ женщин с проявлениями умеренной степени преэклампсии и в 2,8 раза чаще - в $42,6\pm 7,2$ случаях с проявлениями тяжелой степени преэклампсии ($p<0,001$).

У беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести и плацентарной недостаточностью в 2 раза чаще ЗРП регистрировалась в III триместре. Из них во II триместре выявлена ЗРП I степени у $4,1 \pm 2,0$, II степени у $1,0 \pm 1,0$, III степени не было, в III триместре, соответственно, в $8,2 \pm 2,8$ и в $2,0 \pm 1,4$, III степени не было. У беременных с преэклампсией тяжелой степени тяжести и плацентарной недостаточностью уже со II триместра беременности установлена ЗРП у 14 пациенток: I степени $17,0 \pm 5,5$, II степени $10,6 \pm 4,5$, III - $8,5 \pm 4,1$, в III триместре вновь выявлена ЗРП I степени $4,2 \pm 2,9$, II степени $2,1 \pm 2,1$ III степени не было.

При длительном сопровождении преэклампсии недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения появляются дистрофические изменения в плаценте, которые сопровождаются нарушением ее ферментативной и гормональной функции, а также снижением транспорта питательных веществ, что приводит к отставанию роста плода. Это подтверждает литературные данные, а также общность патофизиологических нарушений при преэклампсии и ПН. Сочетание маловодия и ЗРП наиболее неблагоприятный признак с точки зрения увеличения перинатальных потерь [35].

По состоянию компенсаторно-приспособительных реакций во время беременности хроническая ПН у беременных группы наблюдения проявилась в следующих формах (таблица 13).

Таблица 13 - Распределение по степени тяжести плацентарной недостаточности женщин с преэклампсией

Возрастной диапазон	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
Компенсированная ПН	93	$94,9 \pm 2,2$	30	$63,8 \pm 7,0^{***}$	-	-
Субкомпенсированная ПН	5	$5,1 \pm 2,2$	10	$21,4 \pm 5,9^{**}$	-	-
Декомпенсированная ПН	-	-	7	$14,8 \pm 5,2^{***}$	-	-
Всего	98	100	47	100	-	-

Примечание: достоверность различий показателей между подгруппами: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

При умеренной преэклампсии преобладали компенсированная форма ПН ($p < 0,001$), при тяжелой у каждой пятой беременной установлена субкомпенсированная ПН ($p < 0,01$) и у каждой седьмой – декомпенсированная форма ПН ($p < 0,001$).

Основными признаками тяжести ПН были степень ЗРП, нарушение кровотока при доплерометрическом исследовании, признаки гипоксии плода при КТГ. При компенсированной форме отмечались ЗРП I степени или рост плода, соответствующий сроку беременности, нарушение кровотока в маточно-плодовых сосудах при доплерометрии I степени или отсутствие нарушения кровотока. При субкомпенсированной форме ПН наблюдались ЗРП II степени и (или) нарушение кровотока в маточно-плодовых сосудах при доплерометрическом исследовании II степени. При декомпенсированной форме ПН наблюдались ЗРП III степени и (или) нарушение кровотока в маточно-плодовых сосудах при доплерометрии III степени. Критической формы ПН не отмечалось.

При изучении состояния маточно-плацентарно-плодового кровообращения в I подгруппе отмечено стабильное нарушение кровотока IA степени у 14 ($14,3 \pm 3,6$ на 100 обследованных) женщин, нарушение кровотока IB степени - у 3 ($3,1 \pm 1,7$ на 100), нарушение кровотока II степени у 2 ($2,0 \pm 1,1$ на 100). В II подгруппе отмечено нарушение кровотока IA степени у 6 ($12,8 \pm 4,4$ на 100) женщин, нарушение кровотока IB степени у 2 ($4,3 \pm 2,4$ на 100), в 4 раза чаще нарушение кровотока II ст. у 4 ($8,5 \pm 4,1$ на 100), нарушение кровотока III ст. у 3 ($6,4 \pm 3,2$ на 100) женщин. В группе сравнения нарушение кровотока не выявлено. Таким образом, нарушение кровотока при доплерометрическом исследовании в I подгруппе выявлено у 19 беременных женщин ($19,4 \pm 3,8$ на 100 обследованных), во II подгруппе в 1,6 раза чаще и более выраженное у 15 беременных женщин ($31,9 \pm 3,6$ на 100) ($p < 0,001$).

При изучении кровотока в маточных артериях было выявлено увеличение ИР и ПИ в группе наблюдения (таблица 14).

Таблица 14 - Показатели доплерометрии (индекс резистентности, пульсационный индекс) в маточных артериях у обследованных беременных во II триместре

Срок исследования	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
ИР			
В 20-26 недель беременности	0,55±0,02	0,59±0,01***#	0,52±0,02
ПИ			
В 20-26 недель беременности	0,98±0,02	1,13±0,06***#	0,95±0,02

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # – $p < 0,05$.

Во II триместре беременности состояние кровотока в маточных артериях беременных группы наблюдения характеризовалось достоверным уменьшением его интенсивности относительно группы сравнения, что выражалось в увеличении показателей ИР и ПИ. Достоверная разница во II подгруппе показателя ИР $0,59 \pm 0,01$ относительно группы сравнения имела место в сроке беременности 20-26 недель ($p < 0,05$) и показателя ПИ $1,13 \pm 0,06$ в сроке беременности 20-26 недель ($p < 0,001$)

В III триместре беременности достоверная разница в показателях индекса резистентности относительно группы сравнения имела место в обеих подгруппах (в I подгруппе наблюдения $0,55 \pm 0,02$ и во II подгруппе $0,56 \pm 0,02$) в 30-34 недели ($p < 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели доплерометрии (индекс резистентности, пульсационный индекс) в маточных артериях у обследованных беременных в III триместре

Срок исследования	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
ИР			
В 30-34 недель беременности	0,55±0,02*	0,57±0,02***	0,51±0,01
В 37-40 недель беременности	0,54±0,01***	0,56±0,02***	0,50±0,01
ПИ			
В 30-34 недель беременности	0,91±0,03	0,94±0,03	0,89±0,04
В 37-40 недель беременности	0,89±0,03	0,95±0,03*	0,87±0,02

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # – $p < 0,05$.

Таким образом, показатели кровотока в маточных артериях беременных с ПН и преэклампсией свидетельствовали об уменьшении маточно-плацентарного кровообращения по сравнению с группой сравнения. В тоже время у беременных с преэклампсией тяжелой степени и плацентарной недостаточностью наблюдалось ухудшение маточно-плацентарного кровотока достоверно значимое уже со II триместра беременности.

Особенности плодово-плацентарного кровообращения представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Показатели доплерометрии (индекс резистентности, пульсационный индекс) в артериях пуповины у обследованных беременных во II триместре

Срок исследования	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
ИР			
В 20-26 недель беременности	0,66±0,01	0,79±0,04***	0,65±0,01
ПИ			
В 20-26 недель беременности	1,1±0,04	1,19±0,07*	1,09±0,05

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

Кровообращение в артерии пуповины в группе наблюдения характеризовалось увеличением ИР и ПИ вследствие снижения периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты, как результат нарушения васкуляризации концевых ворсин.

По данным доплерометрического исследования кровотока в артерии пуповины плода в сроке гестации 20-26 недель у II подгруппы показатель ИР $0,79 \pm 0,04$ выше, чем в группе сравнения $0,65 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), и соответственно показатель ПИ, $1,19 \pm 0,07$ и $1,09 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Изменение кровотока в артерии пуповины плода в III триместре беременности было недостоверным (таблица 17). Допплерометрические

изменения были пропорциональны выраженности изменениям плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока у беременных в зависимости от тяжести преэклампсии.

Таблица 17 - Показатели доплерометрии (индекс резистентности, пульсационный индекс) в артериях пуповины у обследованных беременных в III триместре

Срок исследования	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
ИР			
В 30-34 недель беременности	0,62±0,02	0,64±0,02	0,61±0,02
В 37-40 недель беременности	0,61±0,01	0,63±0,02	0,59±0,01
ПИ			
В 30-34 недель беременности	1,04±0,05	1,1±0,05	1,02±0,04
В 37-40 недель беременности	0,99±0,04	1,1±0,03	0,97±0,03

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * – p<0,05, *** – p<0,001.

В целях более полной оценки степени изменений плодовой гемодинамики и компенсаторных возможностей плода у обследованных был исследован кровоток в средней мозговой артерии плода (таблица 18). Снижение периферического сосудистого сопротивления головного мозга является причиной прогрессирующей гипоксии плода. Диагностически при доплерометрическом исследовании это выражается в снижении ИР и ПИ.

Таблица 18 - Показатели доплерометрии (индекс резистентности, пульсационный индекс) в средней мозговой артерии плода у обследованных беременных во II триместре

Срок исследования	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
ИР			
В 20-26 недель беременности	0,84±0,02	0,79±0,01***###	0,85±0,01
ПИ			
В 20-26 недель беременности	1,99±0,05	1,92±0,03	2,04±0,07

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – p<0,001; достоверность различий показателей между подгруппами: # – p<0,05, ### - p<0,001.

По результатам исследования мозгового кровообращения плода достоверная разница с группой сравнения показателя ИР выявлена во II подгруппе в сроке беременности 20-26 недель $0,79 \pm 0,01$ и $0,85 \pm 0,01$ и в сроке беременности 30-34 недели $0,78 \pm 0,02$ и $0,87 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) (таблица 19).

Таблица 19 - Показатели доплерометрии (индекс резистентности, пульсационный индекс) в средней мозговой артерии плода у обследованных беременных в III триместре

Срок исследования	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
ИР			
В 30-34 недель беременности	$0,81 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,02^{***}$	$0,87 \pm 0,01$
В 37-40 недель беременности	$0,79 \pm 0,04$	$0,77 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,03$
ПИ			
В 30-34 недель беременности	$1,90 \pm 0,05\#$	$1,77 \pm 0,04^{***\#}$	$2,0 \pm 0,04$
В 37-40 недель беременности	$1,88 \pm 0,05$	$1,86 \pm 0,04$	$1,90 \pm 0,03$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # – $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$.

Достоверное снижение кровотока в средней мозговой артерии отмечено также в сроке гестации 30-34 недели во II подгруппе по отношению в группе сравнения, характеризующееся снижением ПИ $1,77 \pm 0,04$ и $2,0 \pm 0,04$ ($p < 0,001$), а также в сравнении с I подгруппой $1,90 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). В сроке гестации 37-40 недель достоверных различий показателей выявлено не было.

Результаты кардиотокографических исследований представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Характеристика кардиотокограмм в сравниваемых группах

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=41	Группа сравнения n=52
Базальный ритм (уд/мин)	$138 \pm 6,2$	$141,0 \pm 5,1$	$135 \pm 5,7$
Амплитуда осцилляций (уд.)	$9,1 \pm 1,5$	$7,6 \pm 1,7$	$11,1 \pm 1,2$
Частота осцилляций	$7,1 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,6$	$9,3 \pm 1,8$
Акцелерации за 1 час	$7,7 \pm 1,1$	$7,1 \pm 1,7$	$9,6 \pm 0,9$
Оценка КТГ в баллах	$7,5 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,7$

По кардиотокограммам частота сердечных сокращений у плода во всех обследуемых группах не отличалась и была в среднем от 133 до 148 уд/мин ($p > 0,05$).

Анализ variability базального ритма по амплитуде и частоте осцилляций выявил его уменьшение у плодов беременных с преэклампсией. У плодов женщин I подгруппы $9,1 \pm 1,5$ не отличалась от группы сравнения $11,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$), в то время как во II подгруппе была достоверно ниже $7,6 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Частота осцилляций была достоверно низкой у плодов группы наблюдения ($7,1 \pm 1,2$ в I подгруппе и $6,8 \pm 1,6$ во II подгруппе) ($p > 0,05$) по отношению к группе сравнения. Отмечена наибольшая разница между показателями плодов группы сравнения и плодов у беременных с преэклампсией тяжелой степени тяжести.

Достоверной разницы в количественной и качественной характеристике редких спонтанных неглубоких децелераций при анализе антенатальных КТГ в обеих группах не было.

Согласно результатам нашего исследования число акцелераций было меньше $7,7 \pm 1,1$ (в I подгруппе) и $7,1 \pm 1,7$ (во II подгруппе), чем в группе сравнения $9,6 \pm 0,9$ ($p > 0,05$).

У пациенток с преэклампсией умеренной степени тяжести средняя оценка КТГ была более низкой, соответственно, $7,5 \pm 0,6$ и $7,0 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). У беременных при преэклампсии, сопровождающейся по результатам нашего исследования выявлено хроническое страдание плода.

Полученные результаты целесообразно рассматривать в совокупности с другими методами исследования ПН и гипоксии плода.

По результатам УЗИ и КТГ мы выявили достоверно чаще наличие признаков ПН при преэклампсии тяжелой степени (таблица 21).

У беременных женщин с преэклампсией тяжелой степени в 1,6 раза чаще выявлены нарушения МППК, в 3,5 раза чаще визуальные изменения в плаценте, чем при преэклампсии умеренной степени тяжести и в 2,8 раза чаще задержка развития плода ($p < 0,001$).

Таблица 21 - Характеристика показателей ПН и гипоксии плода у обследованных женщин ($P \pm m$)

Диагностический показатель	I группа наблюдения n=98		II группа наблюдения n=47		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$
Нарушения МППК (по доплеру)	19	19,4±3,8	15	31,9±3,6 ###	-	-
ЗРП (по УЗИ)	15	15,3±3,6	20	42,6±7,2 ###	-	-
Гипоксия плода (по КТГ)	67	68,4±4,9	24	51,1±3,4	7	13,5±1,5
Визуальные изменения в плаценте (по УЗИ)	23	23,5±4,3	39	82,9±5,5 ###	3	5,8±1,1
Всего	124		98		10	

Примечание: достоверность различий показателей между подгруппами: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### - – $p < 0,001$.

В группе сравнения встречались единичные аналогичные признаки ПН и гипоксии плода, не подтвержденные повторными исследованиями, соответственно диагноз ПН или гипоксия плода не были установлены.

3.3 Течение родов, послеродового периода, исходы беременности у женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии

Немаловажное значение имеет определение оптимального срока и метода родоразрешения у женщин с ПН при преэклампсии. Принимая во внимание все проведенные методы исследования, определяющие прогрессирование ПН и внутриутробного страдания плода, а также преэклампсии, отсутствие механизмов дальнейшей компенсации, принимается решение о способе родоразрешения. В процессе родов существенно снижается маточно-плацентарный и плодовой кровотоки, а также усиливаются механизмы, способствующие прогрессированию преэклампсии, особенно гипертезионного синдрома, это может привести к

таким осложнениям как преждевременная отслойка плаценты, эклампсия, внутриутробная гибель плода.

Согласно данным проведенного исследования, срок родоразрешения зависел от степени тяжести ПН и преэклампсии. В I подгруппе роды произошли в среднем в $38,1 \pm 1,5$ недель, что достоверно не отличалось от группы сравнения в $38,4 \pm 1,4$ недель беременности. Во II подгруппе роды произошли в среднем в $34,2 \pm 1,7$ недель, что достоверно раньше, чем в группе сравнения и I подгруппе ($p < 0,05$). У 6 беременных с ПН и нарушением МППК II степени при преэклампсии тяжелой степени были индуцированы очень ранние преждевременные роды в сроке беременности 22-27 недель, у 9 ранние преждевременные роды в сроке беременности 28-33 недель, пи у 11 преждевременные роды в сроке беременности 34-37 недель. У них преждевременные роды зарегистрированы были достоверно чаще - $66,0 \pm 6,9$, чем в I подгруппе - и $4,1 \pm 2,0$ на 100 обследованных женщин соответственно ($p < 0,001$). Прослеживается прямая корреляционная зависимость с высокой теснотой связи ($r = +0,32$, $p < 0,05$) между частотой преждевременных индуцированных родов и степенью тяжести ПН и преэклампсии. Запоздалых родов в группе сравнения и группе наблюдения не было (таблица 22).

Таблица 22 - Характеристика срока родов у беременных сравниваемых групп ($P \pm m$)

Характеристика срока родов	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.	$P \pm m$
Срочные	94	$95,9 \pm 2,0$	16	$34,0 \pm 6,9^{***}$	52	$100 \pm 0,0$
Преждевременные	4	$4,1 \pm 2,0$	31	$66,0 \pm 6,9^{###}$	-	-

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

В соответствии со степенью тяжести ПН при преэклампсии был выбран способ родоразрешения (таблица 23).

Таблица 23 - Структура способов родоразрешения в группах (на 100 обследованных)

Способ родоразрешения	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
Через естественные родовые пути	65	66,3±4,8	22	46,8±7,3**#	40	76,9±5,8
Кесарево сечение	33	33,7±4,8	25	53,2±7,3**#	12	23,1±5,8

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** – $p<0,01$; достоверность различий показателей между подгруппами: # - $p<0,05$.

Во II подгруппе показатель кесарева сечения составил $53,2\pm 7,3$ на 100 обследованных и был достоверно выше такового в I подгруппе - $33,7\pm 4,8$ женщин ($p<0,05$) и в группе сравнения ($p<0,01$). В группе сравнения количество операций кесарева сечения практически не отличается от среднероссийского показателя и составляет $23,1\pm 5,8$ на 100 обследованных женщин.

Показания к оперативному родоразрешению соответствовали тяжести ПН и преэклампсии. Во II подгруппе кесарево сечение проведено во всех случаях в экстренном порядке, в I подгруппе – в 66,7% случаях, в группе сравнения – в 58,3% случаях (таблица 24).

В I подгруппе достоверно чаще абдоминальное оперативное родоразрешение было при упорной слабости родовой деятельности и неправильных положениях плода ($p<0,001$). Показаниями к оперативному родоразрешению в I подгруппе и группе сравнения помимо несостоятельного рубца на матке были анатомически и клинически узкий таз, тазовое предлежание плода в сочетании с отсутствием готовности родовых путей, аномалии родовой деятельности. В проведенном исследовании при тяжелых формах преэклампсии основными показаниями стали прогрессирование преэклампсии, выраженная гипотрофия плода и ПН в сочетании с отсутствием готовности родовых путей, отягощенным акушерским анамнезом.

Таблица 24 - Характеристика показаний к кесареву сечению

Показание к оперативному родоразрешению	I подгруппа наблюдения n=33			II подгруппа наблюдения n=25			Группа сравнения n=12		
	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг
Слабость родовой деятельности	15	45,5±3,6 ***	I	-	-	-	3	25,0±3,2	I
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в сочетании с послеоперационным рубцом на матке	10	30,3±3,1	II	-	-	-	-	-	-
Дискоординация родовой деятельности	4	12,0±2,0	III	-	-	-	1	8,4±1,8	III
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2	6,0±1,4	IV	4	16,0±4,1 #	II	-	-	-
Декомпенсированная плацентарная недостаточность	1	3,5±0,9	V	3	12,0±3,6 ##	III	-	-	-
Неправильное положение плода	1	3,5±0,9 ***	V	-	-	-	2	16,6±2,7	II
Преэклампсия тяжелой степени с выраженной артериальной гипертензией	-	-	-	18	72,0±7,1	I	-	-	-
Клинически узкий таз	-	-	-	-	-	-	1	8,4±1,8	III
Анатомическое сужение таза	-	-	-	-	-	-	3	25,0±3,2	I
Крупный плод	-	-	-	-	-	-	2	16,6±2,7	II
Всего	33			25			12		

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – $p<0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # – $p<0,05$, ## - – $p<0,01$.

Экстренным показанием стала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, как вариант начавшегося тяжелого осложнения преэклампсии и плацентарной недостаточности. Показаниями к кесареву сечению во II подгруппе была прогрессирующая преэклампсия, не поддающаяся консервативной терапии у 18 (72,0±7,1) пациенток ($p<0,001$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 4 (16,0±4,1) пациенток ($p<0,05$), тяжелая степень ПН на фоне преэклампсии у 3

(12,0±3,6) пациенток ($p<0,01$). Немаловажное значение в выборе метода родоразрешения имеет срок беременности, наличие биологической готовности родовых путей, контролируемая гипертензия и состояние плаценты с наличием ПН.

Структура осложнений родов через естественные родовые пути представлена в таблице 25.

Таблица 25 - Структура осложнений родов через естественные родовые пути ($P\pm m$)

Осложнение родов	I подгруппа наблюдения n=65		II подгруппа наблюдения n=22		Группа сравнения n=40	
	абс. ч.	$P\pm m$	абс. ч.	$P\pm m$	абс. ч.	$P\pm m$
Хроническая гипоксия плода	18	18,4±3,9	14	29,8±6,7** *	5	9,6±4,1
Слабость родовой деятельности	12	12,2±3,2	6	12,8±3,9	4	7,7±3,7
Дискоординация родовой деятельности	6	6,1±2,8	3	6,4±3,1	3	5,8±3,2
Гипотоническое маточное кровотечение	2	2,0±1,4	2	4,3±2,9	-	-
Клинически узкий таз	-	-	-	-	1	1,9±1,8
Преждевременная отслойка нормальнорасположенной плаценты	-	-	1	2,1±1,1	-	-
Всего осложнений	38		26		13	

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – $p<0,001$.

Важно отметить количество осложнений родов через естественные родовые пути в I подгруппе в 58,5% случаев (на одну беременную – в среднем 0,6 осложнений), во II подгруппе 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 группе диагностирована гипоксия плода во время родов на основании патологических изменений на КТГ и по мекониальному окрашиванию околоплодных вод (в I подгруппе в 18 (18,4±3,9), во II подгруппе в 14 (29,8±6,7)) ($p<0,001$). Кроме того у рожениц группы наблюдения отмечена

высокая частота аномалий родовой деятельности, как показателя нарушения формирования всех звеньев родовой доминанты, в том числе звена: матка с системой плод-плацента.

Во время родов выявлена и медикаментозно скорректирована слабость родовой деятельности в I подгруппе у 12 ($12,2 \pm 3,2$), в II подгруппе у 6 ($12,8 \pm 3,9$) рожениц, а также дискоординация родовой деятельности в I подгруппе у 6 ($6,1 \pm 2,8$), в II подгруппе - у 3 ($6,4 \pm 3,1$) рожениц.

Отражением особенностей течения беременности и родов является состояние новорожденного. Плацентарная недостаточность при преэклампсии является одним из важнейших факторов риска на перинатальную заболеваемость и смертность новорожденных. Одним из подтверждений неблагоприятного течения беременности на фоне ПН при преэклампсии является задержка развития плода и сниженная масса тела при рождении. Важное значение в нарушении периода адаптации новорожденного имеет невынашивание беременности. Выявленные нами показатели массы и роста новорожденных у женщин обследованных групп представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Массо-ростовые показатели новорожденных у женщин сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
Масса, г	$3091,0 \pm 47,7^{***}$	$2130,3 \pm 91,8^{***###}$	$3345,1 \pm 50,9$
Рост, см	$50,4 \pm 0,26$	$45,1 \pm 0,66^{***###}$	$51,6 \pm 0,22$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

Нами выявлено статистически значимое отставание массы новорожденного у женщин группы наблюдения. В I подгруппе средний вес новорожденного при рождении составил $3091,0 \pm 47,7$ граммов, что меньше группы сравнения $3345,1 \pm 50,9$ с достоверностью $p < 0,001$. Длина новорожденного в среднем также была ниже и составила $50,4 \pm 0,26$ см ($p < 0,001$). Масса новорожденных во II подгруппе $2130,3 \pm 91,8$ граммов

значительно отличалась от группы сравнения и I подгруппы ($p < 0,001$). Длина новорожденного $45,1 \pm 0,66$ см в среднем также была ниже ($p < 0,001$).

У пациенток, страдающих ПН и преэклампсией во время беременности, масса новорожденных зависела от степени тяжести заболевания. Выявлена прямая корреляционная зависимость с высокой теснотой связи ($r = +0,36$, $p < 0,05$).

При рождении состояние ребенка оценивалось по шкале Апгар с оценкой состояния дыхательной и сердечной деятельности, а также двигательной активности и цвета кожных покровов (таблица 27).

Таблица 27 - Состояние новорожденных у родильниц исследуемых групп

(оценка по Апгар в баллах)

Оценка по шкале Апгар	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
1 - ая минута	$7,6 \pm 0,04^{**}$	$6,6 \pm 0,22^{***###}$	$7,8 \pm 0,06$
5 - ая минута	$8,4 \pm 0,06^*$	$7,4 \pm 0,19^{***###}$	$8,6 \pm 0,06$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

Рождение новорожденного в состоянии асфиксии в группах наблюдения увеличивается с ростом степени тяжести ПН и преэклампсии [82, 98]. Отмечена достоверная разница показателей оценки по Апгар в подгруппах наблюдения и сравнения, соответственно при оценке на 1-ой минуте: $7,6 \pm 0,04$; $6,6 \pm 0,22$; $7,8 \pm 0,06$ ($p < 0,01$, $p < 0,001$) и при оценке на 5-ой минуте $8,4 \pm 0,06$; $7,4 \pm 0,19$; $8,6 \pm 0,06$ ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Достоверная разница получена и при сравнении показателя между подгруппами ($p < 0,001$).

При рождении состояние каждого третьего ребенка группы сравнения - 7 (13,5%) и I подгруппы - 13 (13,7%) оценено по Апгар в 6-7 баллов. Остальные дети родились с оценкой по Апгар в 8 и более баллов. Во II подгруппе 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%). Один ребенок родился без признаков жизни с весом 490г.

Все новорожденные, родившиеся в состоянии асфиксии, получали интенсивную терапию и находились под постоянным контролем медицинского персонала. Перинатальные потери составили 2 случая, один новорожденный родился в состоянии тяжелой степени асфиксии массой 550г., второй родился мертворожденным с массой тела 490г.

Согласно выявленных нами результатов, уровень перинатальной заболеваемости у новорожденных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии, был выше, чем в группе сравнения (таблица 28). Частота заболеваний у детей, родившихся у женщин с преэклампсией тяжелой степени, была в 3 раза чаще, чем при умеренной степени тяжести преэклампсии и в 5 раз по отношению к практически здоровым беременным.

На одного новорожденного ребенка из I подгруппы было 0,4 заболевания, из II подгруппы – 1,6 заболеваний, из группы сравнения - 0,3 заболевания.

Конъюгационная желтуха достоверно чаще встречалась у детей группы наблюдения: в I подгруппе $8,2 \pm 2,8$ на 100 родившихся ($p < 0,05$) и во II подгруппе $21,2 \pm 6,0$ на 100 родившихся ($p < 0,01$).

Таблица 28 - 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	$8,2 \pm 2,8$	10	$21,2 \pm 6,0^{***\#}$	4	$7,7 \pm 3,7$
Гипотрофия новорожденного	10	$10,2 \pm 3,1$	12	$25,5 \pm 6,4^{*\#}$	2	$3,8 \pm 2,7$
Внутриутробное инфицирование	8	$8,2 \pm 2,8$	12	$25,5 \pm 6,4^{***\#}$	3	$5,8 \pm 3,2$
Перинатальное поражение ЦНС	12	$12,2 \pm 3,3$	16	$34,0 \pm 6,9^{***\#\#}$	3	$5,8 \pm 3,2$
Синдром дыхательных расстройств	1	$1,0 \pm 1,0$	19	$40,4 \pm 7,2^{***\#\#\#}$	-	-
Врожденный порок развития	2	$2,0 \pm 1,4$	3	$6,4 \pm 3,6$	2	$3,8 \pm 2,7$
Всего	41		72		14	

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

При первом осмотре неонатолога новорожденных II подгруппы $25,5 \pm 6,4$ на 100 родившихся достоверно чаще по отношению к группе сравнения и к I подгруппе наблюдения диагностирована гипотрофия плода различной степени тяжести ($p < 0,05$).

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

Представленные данные убедительно показывают, что у беременных с плацентарной недостаточностью при преэклампсии достоверно выше показатель заболеваемости новорожденных детей в неонатальном периоде, который зависит пропорционально от тяжести данных осложнений гестации.

ГЛАВА 4 ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

У всех женщин с плацентарной недостаточностью при преэклампсии проведено исследование морфологической структуры плацент, результаты которых представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Характеристика органомерических показателей плаценты у рожениц ($M \pm m$)

Показатели	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
Масса плаценты (г)	519,2±6,6	423, 2±12,5***###	502,1±9,7
Объем плаценты (см ³)	797,2±13,7***	577,7±23,4**###	654,3±12,5

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** - $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

Нами установлено, что у рожениц I выявлено достоверное увеличение объема $797,2 \pm 13,7 \text{ см}^3$ ($p < 0,001$) плаценты без нарастания массы $519,2 \pm 6,6 \text{ гр.}$ ($p > 0,05$), что возможно обусловлено компенсаторно-приспособительной реакцией и отеком органа, во II подгруппе отмечалось достоверное уменьшение массы $423,2 \pm 12,5 \text{ гр.}$ ($p < 0,001$) и объема $577,7 \pm 23,4 \text{ см}^3$ плаценты по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$) и I подгруппе ($p < 0,001$), что можно объяснить наличием хронической плацентарной недостаточности.

При микроскопическом исследовании диагностированы разнообразные морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности у пациенток с преэклампсией умеренной и тяжелой степени тяжести и плацентарной недостаточностью (таблица 30).

Таблица 30 - Характеристика признаков инфекционного поражения плаценты у рожениц с плацентарной недостаточностью при преэклампсии (на 100 обследованных)

Микроскопические признаки инфекционной патологии	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.	$P \pm m$

Париетальный хориодецидуит	51	52,0±5,0	32	68,1±6,8*	23	44,2±6,9
Интервиллузит экссудативный	47	47,9±5,0*	25	53,2±7,8*#	15	28,8±6,3
Базальный децидуит	44	44,9±5,0	31	65,9±6,9**#	19	36,5±6,7
Виллузит	38	38,8±4,9	22	46,8±7,8	14	26,9±6,1
Краевой плацентит	12	12,2±3,3	7	14,9±5,2	2	3,8±2,7
Васкулит сосудов хориальной пластинки или ворсин	11	11,2±3,2	6	12,8±4,9	4	7,7±3,7
Пуповинный флебит	7	7,1±2,6**	6	12,8±4,9**	-	
Стромальный фуникулит	5	5,1±2,2*	3	6,4±3,6	-	
Париетальный хориоамнионит, децидуит	3	3,1±1,8	5	10,6±4,5	1	1,9±1,9
Плацентарный хориоамнионит	2	2,0±1,4	4	8,5±4,1	1	1,9±1,9
Всего	220		141		79	

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$; достоверность различий показателей между подгруппами: # - $p<0,05$.

Инфекционно-воспалительный процесс в плаценте вызывает морфологические изменения, приводящие к плацентарной недостаточности. Морфологические изменения инфекционного генеза выявлены в плацентах пациенток группы наблюдения. Сочетание различных микроморфологических признаков инфекционного генеза в 2 раза чаще выявлено в плацентах родильниц с преэклампсией тяжелой степени тяжести и ПН по отношению к практически здоровым родильницам. Так в последах женщин II подгруппы установлено 141 признак инфекционной патологии - в среднем 3,0 на одну плаценту, в I подгруппе - 220, то есть в среднем 2,2 признака на одну плаценту, в группе сравнения – 79, в среднем 1,5 на одну плаценту.

Достоверно чаще встречались поражение межворсинчатого пространства - интервиллузит экссудативный: в I подгруппе 47,9±5,0 на 100 обследованных и II подгруппе 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, соответственно, 68,1±6,8 и 44,2±6,9. Обращает внимание, что

по результатам гистологического исследования инфицирование плаценты в основном произошло восходящим путем.

Анализ нарушения созревания ворсинчатого дерева в последах обследуемых родильниц показал, что они выявлены достоверно чаще, чем в плацентах практически здоровых пациенток (таблица 31).

Таблица 31 - Характеристика признаков нарушения созревания плаценты (P±m)

Признак нарушения созревания плаценты	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
Диссоциированный тип созревания	37	37,8±4,9**	29	61,7±7,1*** ##	9	17,6±5,3
Вариант промежуточных дифференцированных ворсин	5	5,1±2,2*	11	23,4±6,2*** ###	-	-

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

В большинстве случаев выявлено нарушение созревания плаценты по диссоциированному типу созревания ворсин хориона или варианту дифференцированных промежуточных ворсин (рисунок 2, 3), что указывает на патологическую незрелость плаценты.

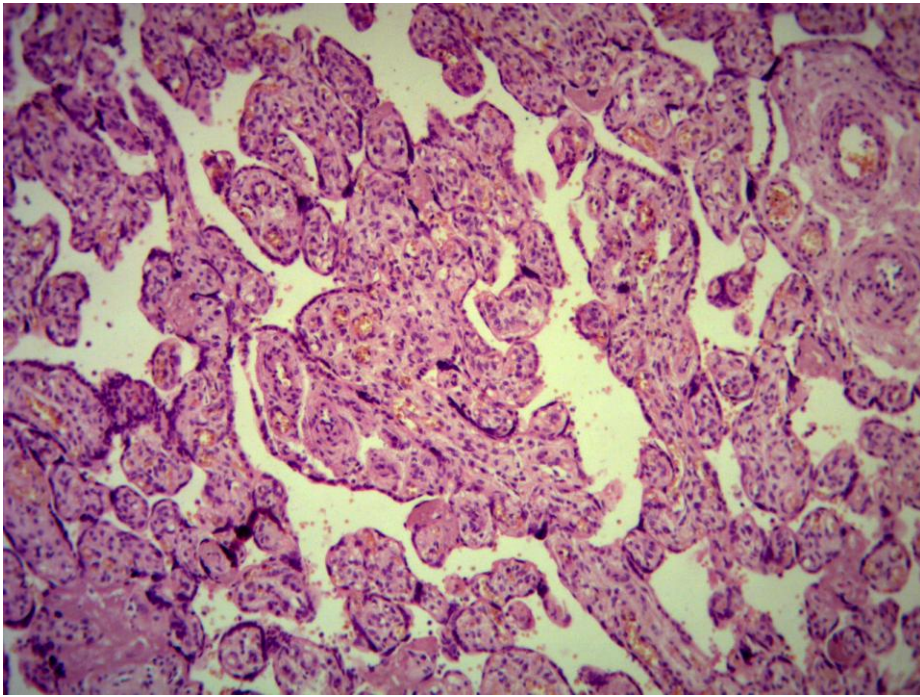


Рисунок 2 - Промежуточные дифференцированные ворсины x10

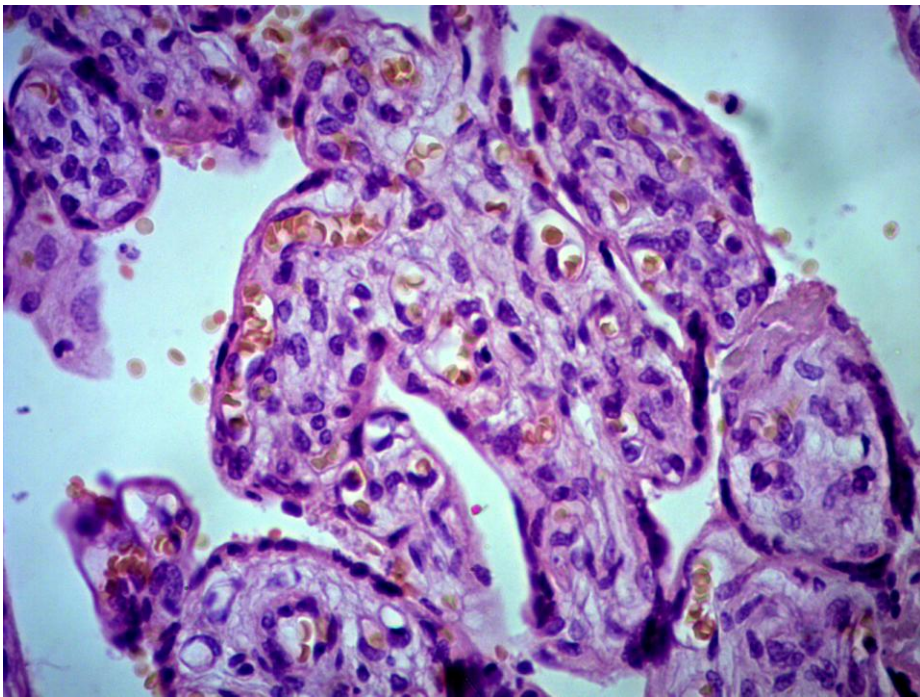


Рисунок 3 - Промежуточные дифференцированные ворсины x40

Вариант промежуточных дифференцированных ворсин в плацентах родильниц группы наблюдения является маркером повреждений фетоплацентарной системы и вызван остановкой развития ворсинчатого дерева во II триместре беременности. Увеличение количества

дифференцированных промежуточных ворсин во II подгруппе встречалось достоверно чаще, чем в I подгруппе ($p < 0,01$), при этом при физиологически протекающей беременности данный показатель не встречался.

Относительная незрелость плаценты представлена вариантом диссоциированного развития ворсинчатого хориона с разными видами созревания ворсин, наибольшее количество которых было отмечено во II подгруппе и составляло $61,7 \pm 8,5$ на 100 наблюдений ($p < 0,001$). Диссоциированный тип созревания ворсин хориона в плацентах пациенток с ПН и преэклампсией тяжелой степени тяжести выявлен в 1,6 раза чаще, чем при умеренной преэклампсии ($p < 0,01$) и в 3,5 раза по отношению к практически здоровой группе ($p < 0,0001$).

Установлено, что частота и выраженность инволютивно-дистрофических изменений плаценты зависит от степени тяжести преэклампсии и ПН. Диагностирована прямая корреляционная зависимость частоты созревания ворсин хориона по диссоциированному типу ($r = +0,36$, $p < 0,05$) и наличия промежуточных дифференцированных ворсин ($r = +0,41$, $p < 0,05$) от степени тяжести преэклампсии.

Анализ результатов гистологического исследования выявил высокую частоту микроморфологических признаков ПН у пациенток II подгруппы наблюдения (таблица 32).

Таблица 32 - Характеристика микроморфологических признаков плацентарной недостаточности у родильниц ($P \pm m$)

Признаки плацентарной недостаточности	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.	$P \pm m$
Фокальные некрозы эпителия ворсин	79	$80,6 \pm 4,0$ **	42	$89,4 \pm 4,5^{**}$ *	31	$59,6 \pm 6,8$
Склероз стромы опорных и промежуточных ворсин	43	$43,9 \pm 4,4$	29	$61,7 \pm 7,1^{**}$ #	20	$38,5 \pm 6,7$
Редукция сосудов терминальных ворсин	34	$34,7 \pm 4,8$	19	$40,4 \pm 7,2$	17	$32,7 \pm 6,5$
Межворсинчатая и	24	$24,5 \pm 4,3$	15	$31,9 \pm 6,8$	9	$17,3 \pm 5,2$

парабазальная гематома						
«Старые» синтициальные почки	21	21,4±4,1	41	87,3±4,9** *###	10	19,2±5,5
Афункциональные зоны	20	20,4±4,1	12	25,5±6,4	10	19,2±5,5
Центральные и парабазальные псевдоинфаркты	14	14,3±3,5	13	27,7±6,5	7	13,5±4,7
Ишемические инфаркты	5	5,1±2,2	7	14,9±5,2*	1	1,9±1,9

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** - $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$.

Гистологическая картина хронической плацентарной недостаточности дополнялась наличием участков патологической инволюции плаценты. У женщин II подгруппы достоверно чаще $61,7 \pm 7,1$, чем в I подгруппе ($p < 0,01$) и группе сравнения были выявлены: склероз стромы опорных и промежуточных ворсин ($p < 0,05$) (рисунок 4), фокальные некрозы эпителия ворсин $89,4 \pm 4,5$ ($p < 0,001$), синтициальные почки «молодые» $68,1 \pm 6,8$ ($p < 0,05$), псевдоинфаркты $27,7 \pm 6,5$ ($p > 0,05$) (рисунок 5), ишемические инфаркты $14,9 \pm 5,2$ ($p < 0,05$) (рисунок 6), кальциноз $55,3 \pm 7,3$ ($p < 0,01$) синтициальные почки «старые» $87,3 \pm 4,9$ ($p < 0,001$), парез сосудов $82,9 \pm 5,5$ ($p < 0,001$).

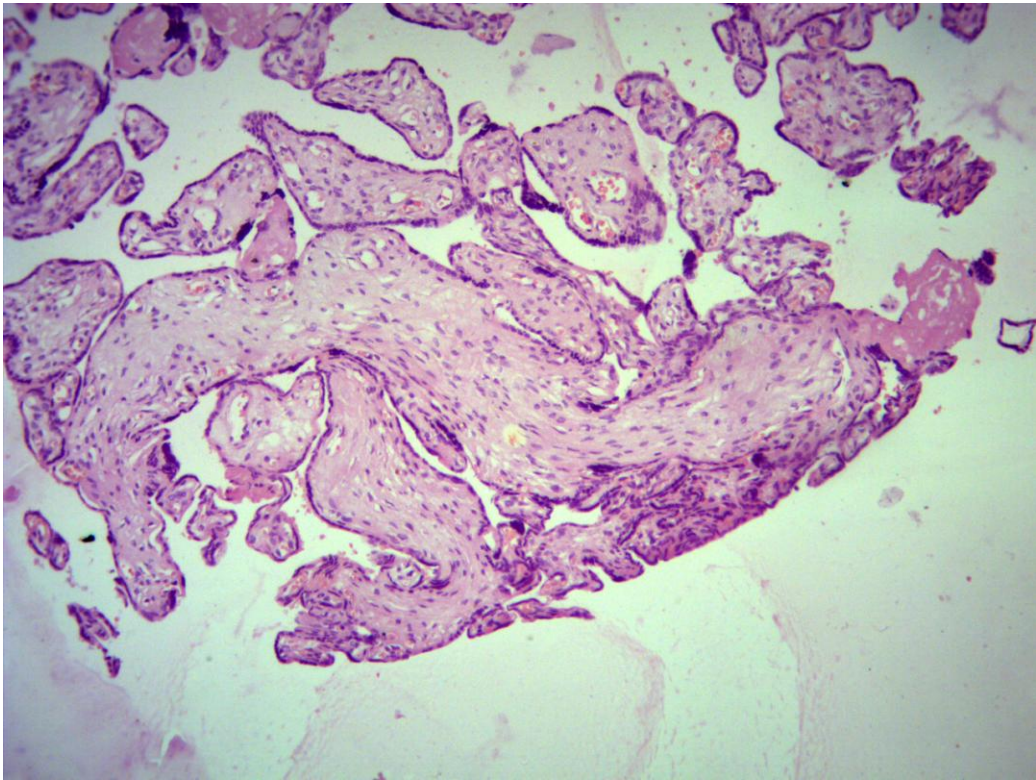


Рисунок 4 - Склероз стромы промежуточных ворсин

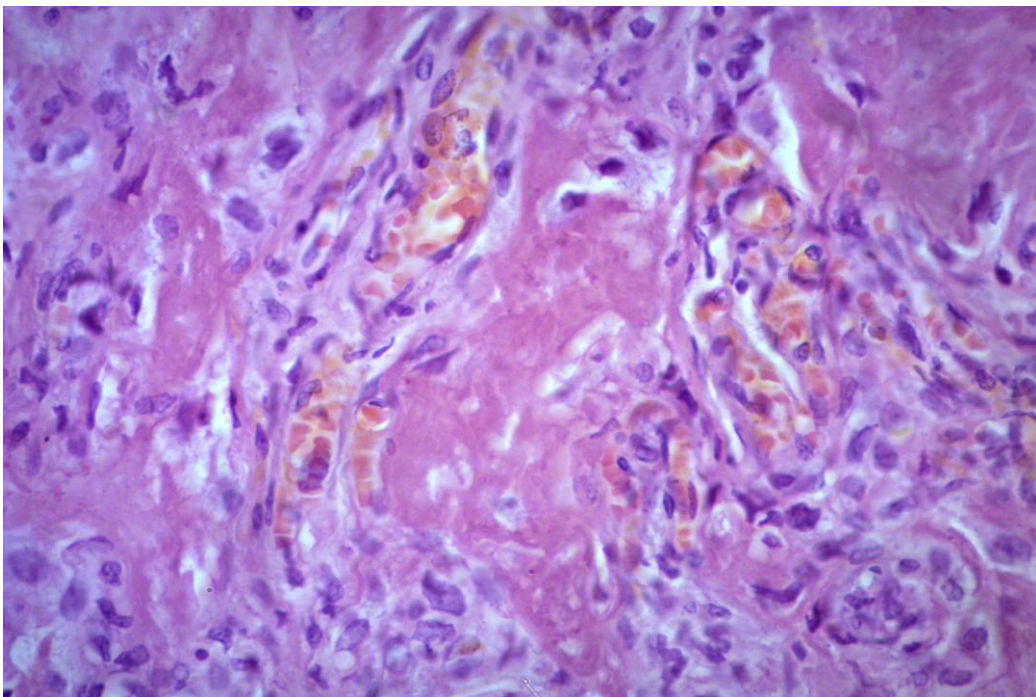


Рисунок 5 - Участок псевдоинфаркта

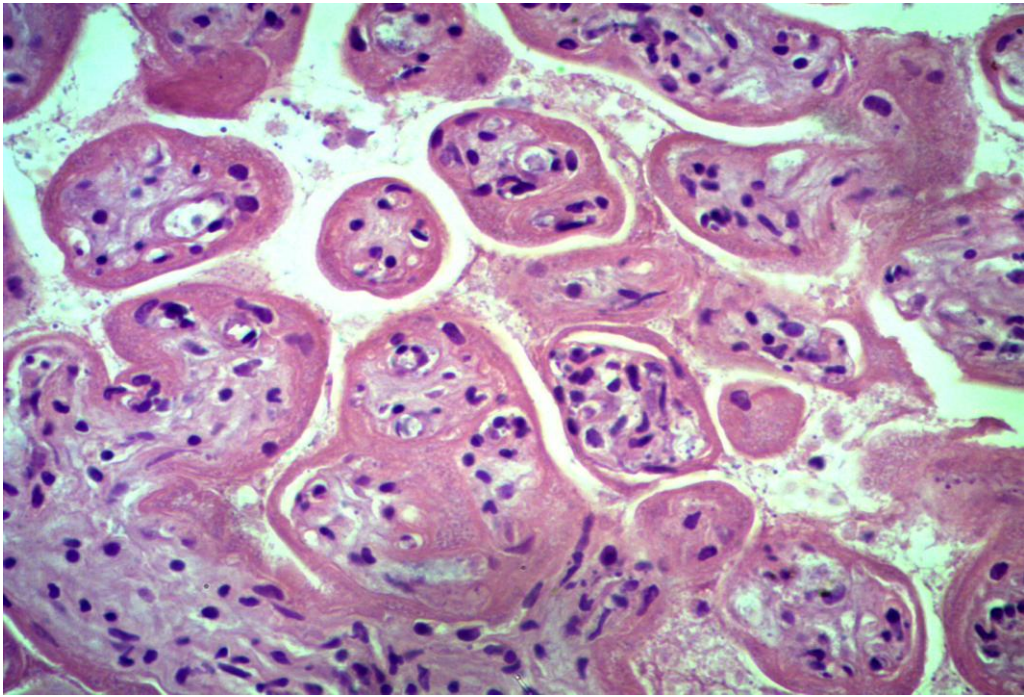


Рисунок 6 - Ишемический инфаркт

Для оценки функции плаценты в условиях патологических воздействий мы изучили компенсаторно-приспособительные механизмы на тканевом и клеточном уровне (таблица 33).

Таблица 33 - Характеристика компенсаторно-приспособительных изменений последов у рожениц ($P \pm m$)

Компенсаторно-приспособительные изменения	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.	$P \pm m$
Синцитиально-капиллярные мембраны	35	$35,7 \pm 4,8^{***}$	32	$68,1 \pm 6,8^{***###}$	47	$90,4 \pm 4,1$
Активные синцитиальные почки	29	$29,6 \pm 4,6^{***}$	24	$51,1 \pm 7,3^{***###}$	49	$94,2 \pm 3,2$
Компенсаторный ангиоматоз ворсин	17	$17,3 \pm 3,8$	14	$29,8 \pm 6,6^*$	6	$11,5 \pm 4,4$
Увеличение клеточных островков	6	$6,1 \pm 2,4$	8	$17,0 \pm 5,5^{**}$	1	$1,9 \pm 1,9$
Мелкокистозное превращение цитотрофоблатса	3	$3,1 \pm 1,8$	7	$14,9 \pm 5,2\#$	3	$5,8 \pm 3,2$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$.

С увеличением степени тяжести преэклампсии усиливаются патологические изменения в плаценте по всем константам. Показатели смещаются в сторону средней и высокой степени нарушения.

Нарушения, как компенсаторный ангиоматоз ворсин, повышение клеточных островков, мелкокистозное цитотрофобластическое изменение в последах родильниц с умеренной преэклампсией и ПН не отличались от таковых у практически здоровых родильниц ($p > 0,05$). В тоже время в плацентах родильниц II подгруппы частота компенсаторного ангиоматоза ворсин и увеличение клеточных островков была выше, чем в 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, группы наблюдения ($p < 0,01$; $p < 0,001$) и между подгруппами ($p < 0,001$).

Компенсаторно-приспособительные изменения диагностировались увеличением ворсин со скудным интерстицием и резким их полнокровием, сужение межворсинчатого пространства из-за разрастания терминальных и промежуточных ворсин. При длительно текущей преэклампсии степень выраженности кровенаполнения снижалась с одновременным повышением активности хориального эпителия и образованием синцитиальных почек, что сопровождало дистрофические и некротические изменения.

В плацентарной ткани при преэклампсии отличительной особенностью были выражены склеротические изменения и уменьшение реакций компенсаторно-приспособительного характера. Выявлена прямая зависимость между степенью склероза и давностью преэклампсии. Выраженность склеротических изменений стромы ворсин в плацентах беременных с ПН при преэклампсии была выше, чем в группе наблюдаемых пациенток без наличия плацентарной недостаточности.

Наиболее часто в плацентах женщин с ПН при преэклампсии диагностировались сетчатые поля, псевдоинфаркты и афункциональные зоны. Выявленный субкомпенсированный гипоксический процесс с

характерной картиной патологической незрелости ворсинчатого дерева (пролиферация ворсинчатого и вневорсинчатого цитотрофобласта и островков клеток в сочетании с интенсивным ангиогенезом в ворсинах). Тканевая гипоксия характеризовалась увеличением числа синцитиальных почек с инволютивными изменениями.

Установлена прямая корреляционная зависимость средней степени тяжести между выраженностью паренхиматозной дистрофии и продолжительностью преэклампсии ($r=+0,32$, $p<0,05$), а также тяжестью преэклампсии ($r=+0,33$, $p<0,05$).

Нами были рассчитаны различные риски для плода у обследуемых нами родильниц (таблица 34).

Таблица 34 – Характеристика риска плода у родильниц сравниваемых групп ($P\pm m$)

Показатель степени риска	I группа наблюдения n=98		II группа наблюдения n=47		Группа сравнения n=52	
	абс. ч.	$P\pm m$	абс. ч.	$P\pm m$	абс. ч.	$P\pm m$
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 группами: * - $p<0,05$, *** - $p<0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$.

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 как от тяжести ПН, так и

преэклампсии. Так риск гипоксического поражения ЦНС у беременных II подгруппы превышал таковой в 1,9 раза по отношению к I подгруппе и в 4 раза к группе сравнения, высокий риск антенатального инфицирования, соответственно, в 1,8 и 4 раза, высокий риск ВПР плода во II подгруппе в 1,7 раза был выше группы сравнения. Следует отметить, что при ПН и умеренной преэклампсии по отношению к группе сравнения частота высокого риска по гипоксическому поражению ЦНС превышала в 2,2 раза, по антенатальному инфицированию в 2,3 раза. Частота среднего риска гипоксического поражения ЦНС плода беременных II подгруппы превышала таковой I подгруппы в 1,4 раза и группы сравнения в 2,2 раза, антенатального инфицирования в 1,8 и в 1,9 раза. При ПН и умеренной преэклампсии частота среднего риска гипоксического поражения ЦНС плода превышала таковую группы сравнения в 3,2 раза и антенатального инфицирования плода в 1,3 раза. Указанные данные подтверждают нецелесообразность пролонгирования беременности при длительной с нарастанием тяжести течения ПН при преэклампсии.

ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Неоспоримо, что биохимическое исследование процессов ферментной системы основного межтучного вещества соединительной ткани, происходящих при эндотелиальной дисфункции генерализованном спазме сосудов, лежащих в основе развития преэклампсии имеет большое научное и практическое значение.

Биохимические исследования крови при преэклампсии, отражающие деструктивные изменения в соединительной ткани, отражены в немногочисленных работах. Исследования показателей биополимеров соединительной ткани мы провели для выяснения предшествования количественных изменений показателей обмена соединительной ткани клиническим проявлениям преэклампсии. Своевременная диагностика и лечение преэклампсии дают возможность выбрать благоприятное время для родоразрешения и предупредить развитие тяжелых осложнений.

Были изучены следующие показатели: свободный гидроксипролин и пептидносвязанный гидроксипролин, олигосвязанная и белоксвязанная фукоза, фукозидаза, гиалуронидаза, свободные, олигосвязанные и белоксвязанные сиаловые кислоты. Данные параметры изучались в сыворотке крови в сроки беременности 15-16 недель, когда происходит вторая фаза инвазии трофобласта, в 20-24 недели, когда начинаются первые проявления преэклампсии и ПН и непосредственно при поступлении на родоразрешение (в 2 или в 3 триместре беременности). Кроме того, изучены показатели свободного и пептидносвязанного гидроксипролина, олигосвязанной и белоксвязанной фукозы, фукозидазы и гиалуронидазы в околоплодных водах при родоразрешении.

Для оценки характера изменений метаболизма коллагена у беременных с физиологически протекающей беременностью и при беременности,

осложненной ПН при преэклампсии умеренной и тяжелой степени, проведено определение маркеров метаболизма коллагена СГОП, ПСГОП. Коллагены в организме постоянно обновляются. Скорость обновления у беременных женщин значительно повышается. Продукты распада коллагеновых белков в виде аминокислот и полипептидов выделяются в кровь и другие биологические жидкости. Известно, что в процессе биосинтеза проколлагена гидроксипролин образуется путем окисления пептидносвязанных остатков пролина. Резкое увеличение содержания СГОП наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся повышенным распадом коллагена. Источником ПСГОП могут быть короткие полипептиды коллагена. Эти полипептиды могут образовываться как при синтезе коллагеновых белков, так и за счет неполного распада зрелых коллагенов, в том числе базальных мембран. Резкое увеличение ПСГОП отражает скорость биологического оборота основного белка соединительной ткани в пораженных органах и тканях (таблица 35).

Таблица 35 - Уровень свободного и пептидносвязанного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
Свободный гидроксипролин (мкмоль/л)			
15-16 нед.	32,6±0,79	40,8±1,24***###	29,6±2,11
20-24 нед.	38,1± 1,67	48,7±0,89***###	32,4±2,32
Пептидносвязанный 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

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** - p<0,01, *** – p<0,001; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

В сыворотке крови практически здоровых беременных женщин уровень СГОП в среднем в зависимости от срока беременности равняется 29,6±2,11 мкмоль/л (15-16 нед.); 32,4±2,32 мкмоль/л (20-24 нед.); 36,5±2,17 мкмоль/л (срок родоразрешения), рост составил 9,4% к 20-24 нед.

беременности и достоверно возрастал на 24,9% к моменту родоразрешения ($p < 0,01$). Уровень ПСГОП, соответственно, в среднем равняется $20,4 \pm 2,04$; $26,2 \pm 1,95$; $28,9 \pm 2,06$ мкмоль/л, рост составил к 20-24 неделям беременности на 36,9% и к моменту родоразрешения на 40,3%.

Таблица 36 - Уровень свободного и пептидносвязанного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
Свободный гидроксипролин (мкмоль/л)			
Срок родоразрешения	$48,5 \pm 1,2^{***}$	$59,2 \pm 0,96^{***###}$	$36,5 \pm 2,17$
Пептидносвязанный гидроксипролин (мкмоль/л)			
Срок родоразрешения	$43,9 \pm 0,96^{***}$	$78,6 \pm 0,89^{***###}$	$28,9 \pm 2,06$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

В сыворотке крови беременных женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени уровень СГОП был $32,6 \pm 0,79$; $38,1 \pm 1,67$; $48,5 \pm 1,2$ мкмоль/л в зависимости от срока гестации. Установлены достоверное увеличение концентрации СПОП в крови по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$). Рост его концентрации к 20-24 недель беременности составил 16,9% и на 49% к моменту срока родов. У беременных с преэклампсией умеренной степени уровень ПСГОП крови в среднем составил $26,7 \pm 0,66$; $29,8 \pm 1,57$; $43,9 \pm 0,96$ мкмоль/л в зависимости от периода гестации ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Рост составил к 20-24 недель беременности на 11,6% и к моменту родоразрешения на 54,7%.

Обращает внимание, что у обследованных пациенток достоверно выше концентрация ПСГОП в крови во время второй фазы инвазии трофобласта $26,7 \pm 0,66$ мкмоль/л ($p < 0,01$) и в сроке родоразрешения $43,9 \pm 0,96$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

У беременных женщин с ПН на фоне преэклампсии тяжелой степени получены следующие показатели СГОП $40,8 \pm 1,24$; $48,7 \pm 0,89$; $59,15 \pm 0,96$ мкмоль/л в зависимости от периода гестации (достоверность различий

показателей к I подгруппе и группе сравнения ($p < 0,001$). Рост составил к 20-24 нед. беременности на 19,3% и к моменту родоразрешения на 46,3%. С нарастанием тяжести указанных осложнений концентрация ПСГОП в крови возрастала с $29,8 \pm 0,76$; $40,9 \pm 0,86$ до $78,6 \pm 0,89$ мкмоль/л в зависимости от срока беременности по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$) и к I подгруппе ($p < 0,001$). Рост составил 37,2% к 20-24 нед. беременности и 62% к моменту родоразрешения. При тяжелой преэклампсии и ПН концентрация СПОП и ПСГОП в крови достоверно выше не только к практически здоровым беременным, но и к пациенткам с преэклампсией умеренной степени тяжести и ПН ($p < 0,001$) с ранних сроков беременности до родоразрешения.

Результаты показателей СГОП в сыворотке крови свидетельствуют об увеличении скорости деградации коллагеновых волокон с увеличением срока гестации и нарастанием степени тяжести ПН и преэклампсии. Характерно, что к моменту родоразрешения у беременных женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени отмечен достоверный подъем показателя СГОП. Наиболее выраженный рост показателя СГОП в сыворотке крови получен у беременных женщин с ПН при тяжелой преэклампсии во всех изучаемых триместрах.

Уровень прироста свободного гидроксипролина в сыворотке крови в течении беременности показал, что в процентном соотношении выявлено увеличение показателей свободного гидроксипролина в подгруппах по отношению к группе сравнения (рисунок 7).

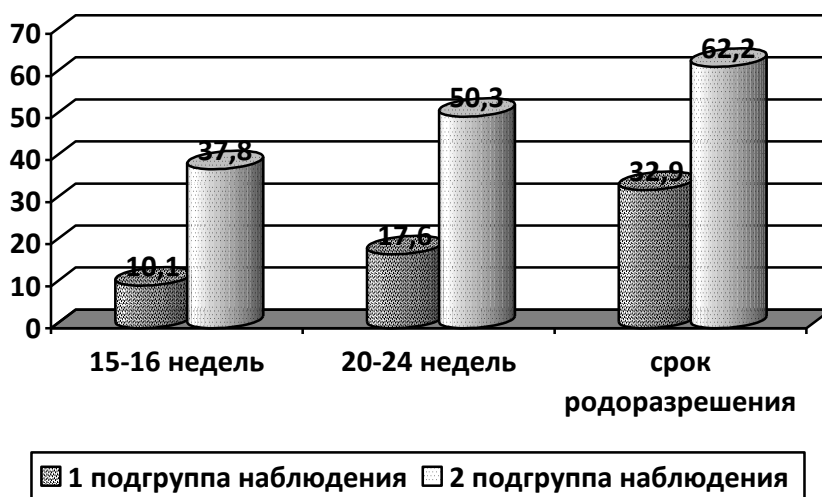


Рисунок 7 - Показатель прироста свободного гидроксипролина в сыворотке крови в течение гестации (%)

Показатель прироста пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови в течение беременности показал, что увеличение нарастания показателей пептидосвязанного гидроксипролина в подгруппах наблюдения в 1 триместре и к моменту родов с уменьшением в 20-24 недели беременности в сравнении с показателями практически здоровых беременных (рисунок 8).

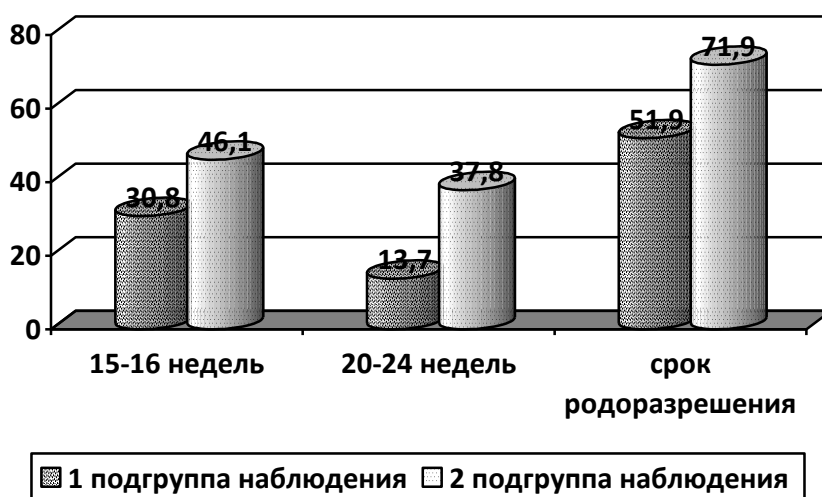


Рисунок 8 - Показатель прироста пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови в течение гестации (%)

Постепенное увеличение концентрации СГОП и ПСГОП в сыворотке крови беременных из подгрупп наблюдения по отношению к беременным группы сравнения указывает на повышение скорости распада и биосинтеза коллагена у беременных с ПН в зависимости от степени тяжести преэклампсии, а также с 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. Фукоза входит в состав гликопротеинов (острофазных белков, иммуноглобулинов). Фукоза 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 имеет место при воспалительном процессе в тканях и органах. В таблице 37 представлены результаты исследования количества ОСФ и БСФ в сыворотке крови беременных группы наблюдения и сравнения. Таблица 37 - Концентрация олигосвязанной и белоксвязанной фукозы в сыворотке крови у беременных ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
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
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

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

В течение беременности у беременных с ПН при преэклампсии умеренной степени выявлено увеличение концентрации ОСФ в крови с $13,6 \pm 0,77$; $14,9 \pm 0,92$ до $19,4 \pm 0,61$ мг/л по сравнению с пациентками с нормально протекающей беременностью $12,0 \pm 0,13$; $12,2 \pm 0,17$; $14,3 \pm 1,40$ мг/л в сроках беременности 15-16 недель, 20-24 недели и в сроке родоразрешения ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Концентрация БСФ в крови была достоверно выше практически здоровых беременных в 15-16 недель $84,9 \pm 1,13$ мг/л и $81,2 \pm 0,18$ мг/л ($p < 0,05$) и в сроке родов $147,2 \pm 2,19$ мг/л и $89,0 \pm 2,51$ мг/л ($p < 0,001$) (таблица 38).

Прогрессивное увеличение концентрации ОСФ и БСФ в сыворотке крови выявлено у беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени. Содержание ОСФ в сыворотке крови в сроке беременности 15-16 недель был $18,6 \pm 0,93$, 20-24 недели $20,7 \pm 0,66$ и в сроке родоразрешения $40,3 \pm 0,77$ мг/л и БСФ, соответственно, $85,7 \pm 1,06$; $138,4 \pm 0,96$; $168,3 \pm 1,07$ мг/л ($p < 0,001$).

Таблица 38 - Концентрация олигосвязанной и белоксвязанной фукозы в сыворотке крови у беременных ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
Олигосвязанная фукоза (мг/л)			
Срок родоразрешения	$19,4 \pm 0,61^{***}$	$40,3 \pm 0,77^{***}###$	$14,3 \pm 1,40$
Белоксвязанная фукоза (мг/л)			
Срок родоразрешения	$147,2 \pm 2,19^{***}$	$168,3 \pm 1,07^{***}###$	$89,0 \pm 2,51$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

Показатель прироста олигосвязанной фукозы в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается увеличение нарастания его в подгруппах наблюдения, особенно при тяжелой преэклампсии и ПН (рисунок 9).

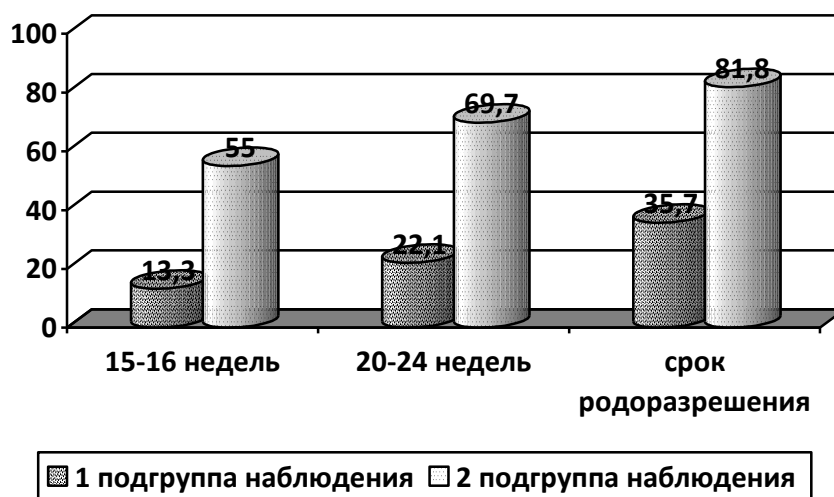


Рисунок 9 - Показатель прироста олигосвязанной фукозы в сыворотке крови в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

Прирост белоксвязанной фукозы в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается увеличение нарастания его (рисунок 10).

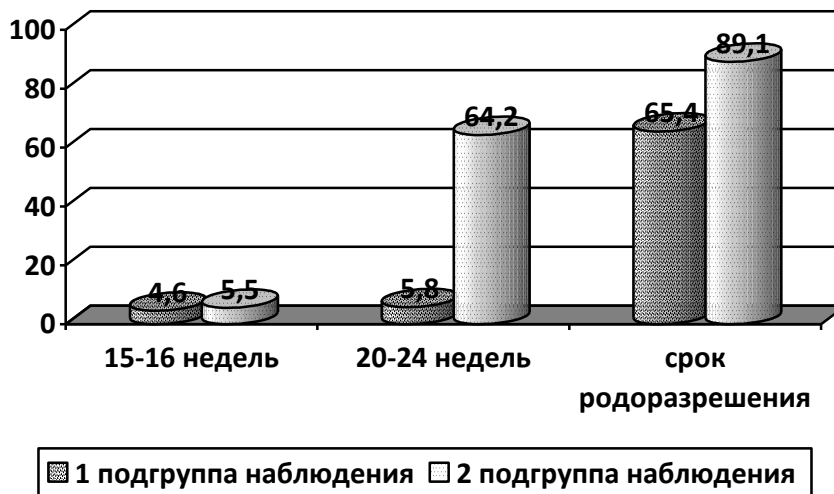


Рисунок 10 - Показатель прироста белоксвязанной фукозы в сыворотке крови в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

Концентрация олигосвязанной и белоксвязанной фукозы в сыворотке крови находится в прямой зависимости от срока беременности, степени тяжести ПН и преэклампсии.

Обмен гликозаминогликанов, составляющих совместно с коллагеном основу межклеточных образований соединительной ткани, является маркером ее биохимического 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. Повышение уровня фукозидазы и гиалуронидазы обусловлено наличием деструктивно-воспалительного процесса в основном веществе соединительной ткани (таблица 39).

Таблица 39 - Концентрация фукозидазы и гиалуронидазы в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
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
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

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – p<0,001; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

Активность фукозидазы при физиологической беременности нарастает параллельно сроку беременности и составляет в 15-16 недель 231,0±3,40 мкмоль/л/ч, в 20-24 недели 246,2±2,53 мкмоль/л/ч (p<0,001) и к моменту родоразрешения 263,1±3,74 мкмоль/л/ч (p<0,001).

Таблица 40 - Концентрация фукозидазы и гиалуронидазы в сыворотке крови у беременных (M±m)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
Фукозидаза (мкмоль/л/ч)			
Срок родоразрешения	312,0±1,9***	370,1±2,96***###	263,1±3,74
Гиалуронидаза (мкмоль/л/ч)			
Срок родоразрешения	246,8±2,15***	272,6±3,17***###	209,7±3,55

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – p<0,001; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - p<0,01, ### - p<0,001.

Активность гиалуронидазы в группе сравнения незначительно возрастала соответственно сроку беременности $196,6 \pm 2,62$; $197,9 \pm 3,59$; $209,7 \pm 3,55$ мкмоль/л/ч, но достоверного увеличения концентрации гиалуронидазы в крови не выявлено ($p > 0,05$). В I подгруппе отмечен рост показателей фукозидазы по сравнению с группой сравнения и составил в исследуемые сроки беременности $239,2 \pm 2,39$; $298,4 \pm 2,23$; $312 \pm 1,9$ мкмоль/л/ч ($p < 0,001$) и гиалуронидазы $197,4 \pm 2,69$; $220,6 \pm 3,33$; $246,8 \pm 2,15$ мкмоль/л/ч, (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$ с 20-24 недель). Во II подгруппе отмечен дальнейший рост показателей фукозидазы и гиалуронидазы соответственно сроку беременности по отношению и к группе сравнения и к I подгруппе $246,7 \pm 1,40$; $311,6 \pm 2,26$; $370,1 \pm 2,96$ мкмоль/л/ч ($p < 0,001$) и $201,9 \pm 2,98$; $239,0 \pm 1,96$; $272,6 \pm 3,17$ мкмоль/л/ч, (достоверность различий показателей $p < 0,001$ с 20-24 недель).

Показатель прироста фукозидазы в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается нарастание 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 здоровых пациенток (рисунок 11).

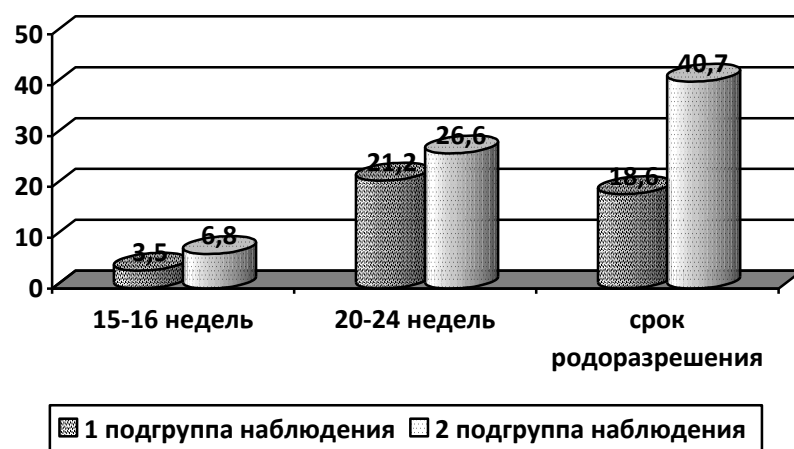


Рисунок 11 - Показатель прироста фукозидазы в сыворотке крови в течение гестации (%)

Показатель прироста гиалуронидазы в сыворотке крови у беременных с ПН и ПЭ в динамике беременности увеличивается и особенно при тяжелом течении осложнений гестации (рисунок 12).

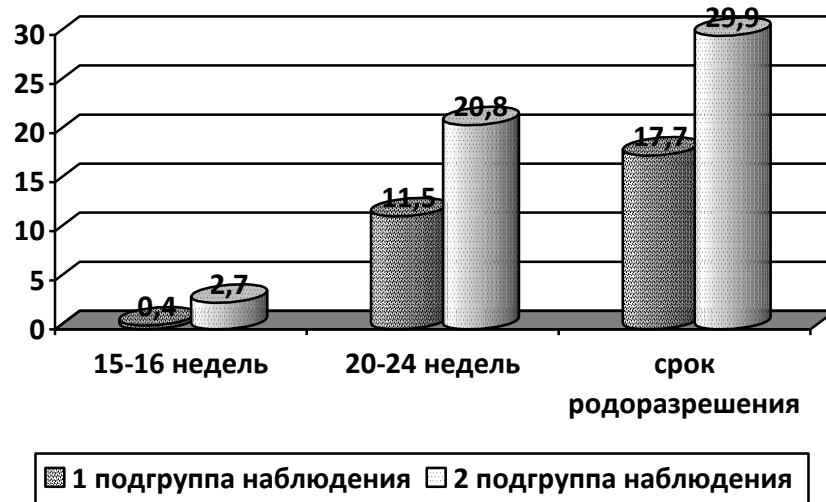


Рисунок 12 - Показатель прироста гиалуронидазы в сыворотке крови в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

В клинической медицине сиаловые кислоты являются маркером активности воспалительного процесса в результате высвобождения их из поврежденных тканей и усиленным синтезом сывороточных гликопротеинов, участвующих в защитных реакциях организма. В таблице 41 представлены результаты исследования уровня ССК, ОССК, БССК в сыворотке крови в зависимости от срока беременности и степени тяжести ПЭ в сочетании с ПН. Таблица 41 - Концентрация сиалогликопротеинов в сыворотке крови у беременных ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
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
Олигосвязанные сиаловые кислоты (мг/л)			
15-16 нед.	70,4±1,91	73,4±2,21	69,8±0,23

20-24нед.	76,9±1,67*	128,4±0,78***###	70,1±2,29
Белоксвязанные сиаловые кислоты (мг/л)			
15-16нед.	574,1±1,87***	582,6±5,01***	562,6±2,63
20-24нед.	636,5±2,79***	689,5±7,31***###	613,7±2,55

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Концентрация ССК в сыворотке крови возрастает при нормальной беременности, увеличивается со сроком беременности и составляет в сроке беременности 15-16 недель $28,3 \pm 2,54$ мг/л, 20-24 недели $29,6 \pm 2,2$ мг/л и в срок родоразрешения $34,4 \pm 1,78$ мг/л, ОССК, соответственно, $69,8 \pm 0,23$; $70,1 \pm 2,29$; $86,3 \pm 1,99$ мг/л; БССК, соответственно, $562,6 \pm 2,63$; $613,7 \pm 2,55$; $694,2 \pm 3,84$ мг/л.

В I подгруппе отмечен рост показателей ССК, ОССК, БССК с увеличением срока беременности по отношению к группе сравнения. Концентрации ССК в крови достоверно возрастает с 20-24 недель $35,8 \pm 1,55$ мг/л до срока родоразрешения $39,9 \pm 1,54$ мг/л ($p < 0,05$), ОССК соответственно $76,9 \pm 1,67$ мг/л и $98,4 \pm 2,45$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$); БССК соответственно $636,5 \pm 2,79$ мг/л; $712,9 \pm 2,21$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$).

Таблица 42 - Концентрация сиалогликопротеинов в сыворотке крови у беременных ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=45	Группа сравнения n=52
Свободные сиаловые кислоты (мг/л)			
Срок родоразрешения	$39,9 \pm 1,54^*$	$47,5 \pm 1,91^{***}\##$	$34,7 \pm 1,78$
Олигосвязанные сиаловые кислоты (мг/л)			
Срок родоразрешения	$98,4 \pm 2,45^{***}$	$148,6 \pm 2,88^{***}\###$	$86,3 \pm 1,99$
Белоксвязанные сиаловые кислоты (мг/л)			
Срок родоразрешения	$712,9 \pm 2,21^{***}$	$727,2 \pm 3,18^{***}\###$	$694,2 \pm 3,84$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Во II подгруппе отмечен более значимый рост показателей ССК, ОССК и БССК соответственно сроку беременности по отношению и к группе сравнения и к I подгруппе концентрация СКК достоверно возрастала с 20-24 недель $42,4 \pm 0,25$ мг/л до $47,5 \pm 1,91$ мг/л на момент родоразрешения (достоверность различий показателей с группой сравнения и с I подгруппой $p < 0,001$; $p < 0,01$), ОССК с $128,4 \pm 0,78$ мг/л до $148,6 \pm 2,88$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения и с I подгруппой $p < 0,001$), уровень БССК в течение беременности с 15-16 недель также увеличивался с $582,6 \pm 5,01$ до $727,2 \pm 3,18$ мг/л в динамике по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$) и к I подгруппе ($p < 0,001$).

Показатель прироста свободных 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 пациенток (рисунок 13).

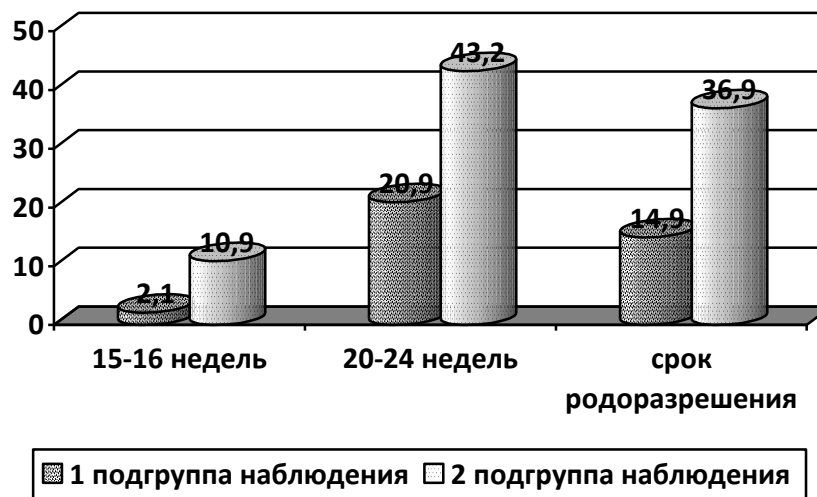


Рисунок 13 - Показатель прироста свободных сиаловых кислот в сыворотке крови в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

Показатель прироста олигосвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови в динамике беременности увеличивается в подгруппах наблюдения от

1 триместра с пиком в 20-24 недели и снижением к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных (рисунок 14).

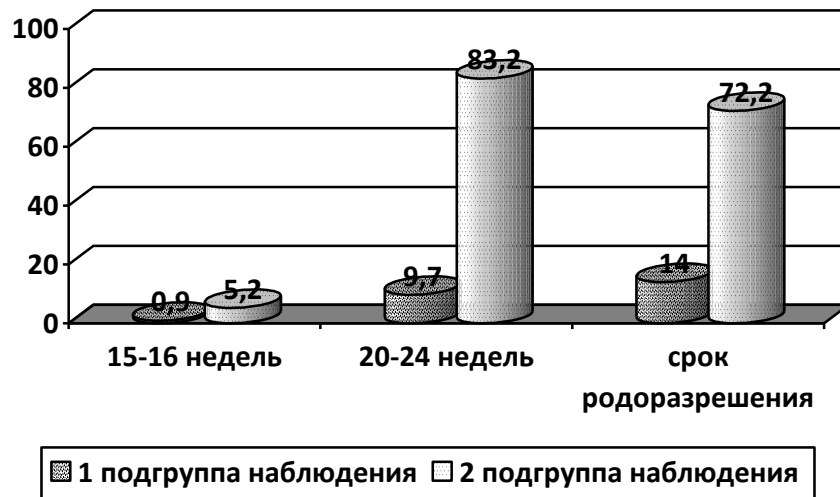


Рисунок 14 - Показатель прироста олигосвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

Аналогичная тенденция прослеживается и с показателем прироста белоксвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови в динамике беременности (рисунок 15).

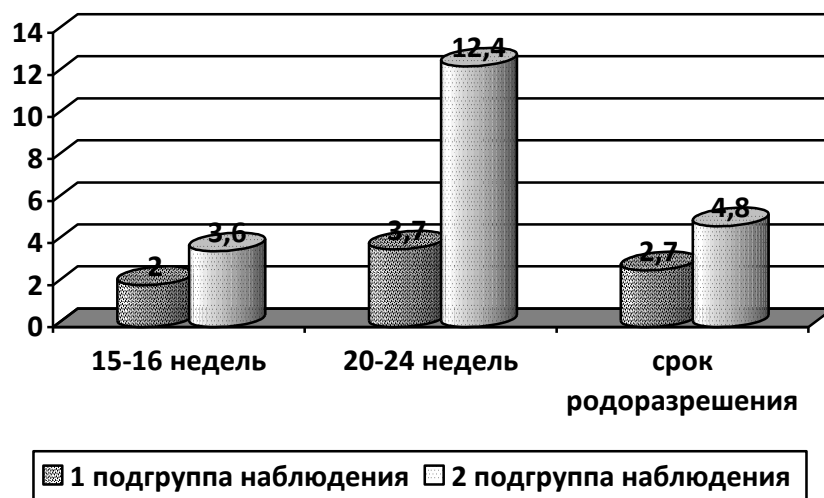


Рисунок 15 - Показатель прироста белоксвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

Проведенный анализ показал значительный рост содержания ССК, ОССК и БССК в сыворотке крови беременных с ПН при преэклампсии в сравнении с группой практически здоровых беременных, что указывает на наличие повреждения соединительной ткани.

Таким образом, проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что нарастание ССК, ОССК и БССК свидетельствует о тяжести патологических процессов, 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 выявить активность неспецифической реакции организма при беременности при формировании ПН при преэклампсии различной степени тяжести.

Для диагностики тяжести плацентарной недостаточности и состояния плода при преэклампсии нами изучались метаболические особенности обмена биополимеров околоплодных вод. В развитии плацентарной недостаточности, приводящей к гипоксии плода, имеет значение фибриноидное набухание, свидетельствующее о глубокой необратимой дегенерации соединительной ткани. Доказано, что при длительном течении преэклампсии и тяжелых формах преэклампсии в большинстве мелких концевых ворсин плаценты строма пронизана густой сетью коллагеновых волокон.

Околоплодные воды забирались в сухую чистую пробирку в количестве 5-10 мл непосредственно при амниотомии в родах или во время оперативного родоразрешения.

Увеличение показателей обмена коллагена в околоплодных водах были получены с достоверной разницей у женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени и тяжелой степени (таблица 43).

Таблица 43 - Содержание свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в околоплодных водах у роженицах ($M \pm m$)

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

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** - $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

Показатели СГОП и ПСГОП составили в I подгруппе 7,8±1,02 и 37,1±1,78 мкмоль/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,01$, со II подгруппой $p < 0,001$), во II подгруппе 12,4±0,46 и 51,3±2,07 мкмоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 44 - Содержание в околоплодных водах гиалуронидазы и фукозидазы

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
Гиалуронидаза (мкмоль/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

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

В таблице 44 представлены показатели содержания гиалуронидазы и фукозидазы в околоплодных водах в момент родоразрешения, все показатели имеет достоверную разницу между группами ($p < 0,001$) ($r = +0,32$, $p < 0,05$). В I подгруппе показатели гиалуронидазы составили 8,12±0,44 мкмоль/л/ч; фукозидазы 48,1±0,40 мкмоль/л/ч, во II подгруппе показатели гиалуронидазы составили 18,46±0,10 мкмоль/л/ч; фукозидазы 181,4±4,24 мкмоль/л/ч.

Увеличение содержания гликопротеинов в околоплодных водах рожениц при физиологической беременности связано с мобилизацией всех ресурсов материнского организма направленной на обеспечение жизнедеятельности плода (таблица 45). В околоплодной жидкости беременных женщин с ПН и ПЭ достоверно выше концентрация ОСФ и БСФ

($p < 0,001$). В I подгруппе показатели ОСФ составили $33,0 \pm 0,23$ мг/л; БСФ $21,5 \pm 0,29$ мг/л, во II подгруппе показатели ОСФ составили $73,1 \pm 0,64$ мг/л; БСФ $49,6 \pm 0,91$ мг/л.

Таблица 45 - Концентрация олигосвязанной, белоксвязанной фукозы в околоплодных водах у беременных ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа наблюдения n=98	II подгруппа наблюдения n=47	Группа сравнения n=52
Олигосвязанная фукоза (мг/л)	$33,0 \pm 0,23^{***}$	$73,1 \pm 0,64^{***###}$	$2,92 \pm 0,11$
Белоксвязанная фукоза (мг/л)	$21,5 \pm 0,29^{***}$	$49,6 \pm 0,91^{***###}$	$6,12 \pm 0,10$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** – $p < 0,001$; достоверность различий показателей между подгруппами: ### - $p < 0,001$.

По количеству гликопротеинов в околоплодной жидкости можно судить о синтетической функции плаценты, которая сохраняется до конца беременности. Оценивая изменения полученных показателей содержания изученных компонентов гликопротеинов в зависимости от степени тяжести преэклампсии и ПН, следует указать, что у беременных с ПН при умеренной степени преэклампсии содержание гликопротеинов возрастает по сравнению с физиологически протекающей беременностью, еще более выраженное повышение уровня гликопротеинов в крови отмечено у беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени.

Подводя итог, можно сказать, что 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.

ГЛАВА 6 ВЕДУЩИЕ ФАКТОРЫ И СИМПТОМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ ДЕТЕЙ

В предыдущих главах освещены результаты исследования клинико-анамнестических данных, методов лабораторно-инструментальных исследований, показателей макро-морфологического строения плаценты у беременных с наличием плацентарной недостаточности, обусловленной преэклампсией, и их новорожденных. Проведена сравнительная оценка соматических заболеваний беременных женщин, особенностей периода гестации, развития плодов и новорожденных. Изучение функциональных связей оценки относительного риска с помощью корреляции результатов данных анамнеза, объективного обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования у женщин с преэклампсией, их плодов и новорожденных, позволило выделить основные факторы формирования осложнений беременности для матери, плода и новорожденного с определением критериев их ранней доклинической диагностики.

При обследовании 145 беременных с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии и их новорожденных проведен анализ показателей гестационных осложнений с использованием достоверных средних и сильных связей. Риск развития заболеваний плода представлен в таблице 46. Таблица 46 - Показатели степени риска развития патологических состояний плода у беременных с преэклампсией ($P \pm m$)

Риск	I подгруппа (n=98)		II подгруппа (n=47)	
	OR \pm S	95%, ДИ	OR \pm S	95%, ДИ
Гипоксическое поражение ЦНС плода				
Низкий	2,702 \pm 0,463	1,091-6,691	7,305 \pm 0,501	2,739-19,485
Средний	3,488 \pm 0,784	0,750-16,223	2,326 \pm 0,891	0,406-13,325
Высокий	0,291 \pm 0,420	0,128-0,663	0,130 \pm 0,474	0,051-0,329
Риск антенатального инфицирования				
Низкий	2,498 \pm 0,665	0,678-9,200	4,991 \pm 0,687	1,297-19,197

Средний	0,700±0,424	0,305-1,605	1,143±0,469	0,456-2,867
Высокий	1,980±0,400	0,903-4,340	3,010±0,449	1,249-7,255
Врожденные пороки развития плода				
Низкий	0,645±0,694	0,166-2,514	1,756±0,680	0,463-6,654
Средний	0,667±0,479	0,261-1,704	0,980±0,534	0,344-2,791
Высокий	0,839±0,428	0,362-1,941	2,529±0,451	1,044-6,125

У беременных с ПН при преэклампсии риск гипоксического поражения центральной нервной системы плода, антенатального инфицирования и ВПР плода был выше по сравнению с беременными без ПН и преэклампсии и зависел от тяжести как ПН, так и преэклампсии. Так риск гипоксического поражения ЦНС плода у беременных II подгруппы превышал таковой в 1,9 раза по отношению к I подгруппе и в 4 раза к группе сравнения, высокий риск антенатального инфицирования, соответственно, в 1,8 и 4 раза, высокий риск ВПР плода во II подгруппе в 1,7 раза был выше группы сравнения.

Следует отметить, что при ПН и умеренной преэклампсии по отношению к группе сравнения частота высокого риска по гипоксическому поражению ЦНС превышала в 2,2 раза, по антенатальному инфицированию в 2,3 раза. Частота среднего риска гипоксического поражения ЦНС плода беременных II подгруппы превышала таковой I подгруппы в 1,4 раза и группы сравнения в 2,2 раза, антенатального инфицирования в 1,8 и в 1,9 раза. При ПН и умеренной преэклампсии частота среднего риска гипоксического поражения ЦНС плода превышала таковую группы сравнения в 3,2 раза и антенатального инфицирования плода в 1,3 раза. Указанные данные подтверждают нецелесообразность длительного пролонгирования беременности при длительной с нарастанием тяжести течения ПН при преэклампсии.

Нами рассчитаны факторы риска осложнений беременности по данным ретроспективного анализа (таблица 47).

Таблица 47 - Оценка относительного риска (ОР) развития гестационных осложнений у женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии по данным ретроспективного анализа

Факторы	Группа наблюдения	
	ОР	Оценка ОР
I. Социальные		
- низкий социально-экономический уровень пациенток	1,0	Минимальный
- наличие вредных факторов на работе и в быту	4,1	Высокий
- курение	3,8	Высокий
- употребление алкоголя	3,4	Высокий
- беременность вне брака	1,0	Минимальный
II. Медико-биологические		
- отсутствие прегравидарной подготовки	4,1	Высокий
- экстрагенитальная патология	4,1	Высокий
- инфекционные заболевания	13,0	Высокий
- болезни органов дыхания	2,9	Умеренный
- болезни органов пищеварения	1,2	Минимальный
- железодефицитная анемия	6,2	Высокий
В I триместре гестации	3,0	Умеренный
Во II триместре гестации	3,8	Умеренный
В III триместре гестации	7,2	Высокий
<i>акушерско-гинекологические:</i>		
- роды в возрасте 30 и более лет	3,8	Высокий
- аборт (хирургический, самопроизвольный, МВА, медикаментозный)	2,6	Умеренный
- преждевременные роды	3,6	Высокий
<i>Гинекологические заболевания:</i>		
- бактериальный вагиноз	2,7	Умеренный
- вагинит	1,5	Минимальный
- воспалительные заболевания органов малого таза	1,4	Минимальный
- заболевания шейки матки	1,1	Минимальный
<i>ИППП:</i>		
- уреаплазменная инфекция	1,0	Минимальный
- микоплазменная инфекция	1,2	Минимальный
- хламидийная инфекция	1,0	Минимальный
- ЦМВИ	1,2	Минимальный
- ВПГ II типа	1,0	Минимальный
Осложнения беременности и родов:		
УПБ в I триместре гестации	4,9	Высокий
во II триместре гестации	3,3	Высокий
Угроза преждевременных родов	5,2	Высокий
Многоводие	1,1	Минимальный
Маловодие	1,1	Минимальный
Узкий таз	0,3	Минимальный
Наличие признаков ВУИ плода	1,8	Минимальный
3 и более влагалищных исследований в родах	1,8	Минимальный

Несвоевременное излитие околоплодных вод	2,0	Умеренный
Длительный безводный период	1,5	Минимальный
Аномалии родовой деятельности	1,2	Минимальный
Затяжные роды	1,2	Минимальный
Наличие внутриматочных ручных исследований	1,1	Минимальный
Наличие инструментальных исследований	1,1	Минимальный

По данным ретроспективного исследования высокий риск осложнений гестации у беременных с ПН и преэклампсией представляют наличие вредных факторов на работе и в быту, курения, соматической патологии и инфекционных заболеваний при предыдущей беременности, из медико-биологических факторов - отсутствие прегравидарной подготовки, железодефицитная анемия, особенно в III триместре беременности, УПБ преимущественно в I триместре и УПР в III триместре гестации, роды в 30 и более лет, преждевременные роды.

Важно отметить, что среди социальных факторов – вредные привычки, низкий социально-экономический уровень и профессиональные вредности; высокий риск медико-биологических факторов – различные экстрагенитальные заболевания, анемия, инфекционные заболевания, отсутствие прегравидарной подготовки, акушерско-гинекологических факторов – роды в возрасте 30 лет и старше, преждевременные роды; осложнения гестации и родов являются провоцирующими факторами риска осложнений в период гестации, родах и послеродовом периоде при данной беременности. Перечисленные изменения течения предыдущей беременности способствовали более частому стационарному лечению в акушерско-гинекологических учреждениях и дородовой госпитализации в акушерский стационар. При этом выявлена большая вероятность развития хронической гипоксии плода ($r=0,32$; $p<0,05$) и задержки роста плода ($r=0,40$; $p<0,05$) при наличии вредных привычек матери, что подтверждается дополнительными ультразвуковыми и кардиотокографическими методами исследования. Выявлены достоверные корреляционные связи снижения

массы тела при рождении ($r=0,71$) и ее несоответствия сроку гестации ($r=0,79$).

Сочетание преэклампсии и ПН достоверно чаще является высоким риском угрозы преждевременных родов ($r=0,93$), хронической гипоксии плода ($r=0,92$), осложнений родов ($r=0,73$), более высокой кровопотере в родах ($r=0,96$) и осложнений после родов ($r=0,91$).

ПН и преэклампсия у беременной женщины являлись отягощающим фактором для возникновения осложнений беременности. Характеристика модели оценки риска развития ПН при преэклампсии дана в таблице 48.

Таблица 48 – Характеристика модели оценки риска развития плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией

№	Показатель	I подгруппа (n=98)		II подгруппа (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.	Повторноородящие	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.	ЖДА	2,415±0,353	1,208-4,827	2,798±0,416	1,238-6,323
7.	ХВЗОМТ	1,817±0,431	0,781-4,226	1,291±0,511	0,474-3,517
8.	УПБ	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.	ПСП	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
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 гидроксипролин (срок родоразрешения)	34,286±1,078	4,147-283,464	92,500±1,173	9,274-922,609
18.	Пептидосвязанный гидроксипролин (15-16 нед)	8,889±1,156	0,922-85,659	24,000±1,176	2,394-240,642
19.	Пептидосвязанный гидроксипролин(20-24 нед)	18,333±1,165	1,868-179,903	75,000±1,291	5,972-941,842
20.	Пептидосвязанный 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	8,000±1,161	0,822-77,821	24,000±1,176	2,394-240,642

	(15-16 нед)				
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
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

Оценивая состояние плаценты, следует указать, что выявлен относительный риск развития ПН по УЗИ при преждевременном созревании плаценты $8,500 \pm 1,050$ при ДИ 1,085-16,223, маловодии $3,488 \pm 0,784$ при ДИ 0,750-16,223 по гистологическому результату при наличии диссоциированного типа созревания ворсин $2,989 \pm 0,442$ (ДИ 1,268-6,622), фокальных некрозах эпителия ворсин $2,817 \pm 0,381$ (ДИ 1,335-5,944), ишемических инфарктах $2,742 \pm 1,109$ (ДИ 0,312-24,112) и кальцинозе $3,000 \pm 0,379$ (ДИ 1,428-6,301).

Следует указать, что при тяжелой преэклампсии в 2 раза выше относительный риск развития ПН у пациенток с заболеваниями ССС $53,217 \pm 1,051$ (ДИ 6,782-417,584), в 1,5 раза при патологии

мочевыделительной системы $8,889 \pm 0,598$ (ДИ 2,752-28,712) при наличии маловодия $10,606 \pm 0,788$ (ДИ 2,261-49,744), гипоксии плода $3,988 \pm 0,568$ (ДИ 1,309-12,148), когда беременность заканчивается преждевременно $98,813 \pm 1,05$ (ДИ 12,48-782,324) при изменении в плаценте по УЗИ – ПСП $26,323 \pm 1,056$ (ДИ 3,325-208,403).

Нарушение метаболизма соединительной ткани по всем показателям в жидкостных средах представляет очень высокий относительный риск развития ПН и зависит от тяжести преэклампсии. Увеличение концентрации в сыворотке крови свободного оксипролина, влияющего на анаболические процессы, ведет к высокому относительному риску возникновения ПН, особенно при тяжести преэклампсии независимо от срока беременности. При умеренной преэклампсии наиболее высокий относительный риск развития ПН во II триместре беременности $48,750 \pm 1,181$ (ДИ 4,821-492,992), при тяжелой преэклампсии в III триместре беременности $92,500 \pm 1,173$ (ДИ 3,274-922,609). В тоже время концентрация пептидносвязанного оксипролина, указывающего на катаболические процессы соединительной ткани, способствуют самому высокому относительному риску при умеренной преэклампсии в III триместре $20,000 \pm 1,072$ (ДИ 2,448-163,387), а при тяжелой преэклампсии во II триместре $75,000 \pm 1,291$ (ДИ 5,972-941,842). ПН у беременных с преэклампсией, особенно тяжелой степени сопровождается деструктивно-воспалительными процессами в основном веществе соединительной ткани на что указывает высокий относительный риск нарастания концентрации олигосвязанной фукозы до $34,286 \pm 1,078$ (ДИ 4,147-283,464) при умеренной и до $360,000 \pm 1,462$ (ДИ 20,522-6315,299) при тяжелой преэклампсии, а также белковосвязанной, соответственно, $300,000 \pm 1,202$ (ДИ 28,450-3163,425), $360,000 \pm 1,462$ (ДИ 20,522-6315,299) к моменту доношенности. Указанные изменения подтверждаются нарастанием концентрации в сыворотке крови фукозидазы при относительном высоком риске в течение беременности до $70,200 \pm 1,156$ (ДИ 7,281-676,858) при умеренной и до $300,000 \pm 1,202$ (ДИ 28,450-3163,425) при тяжелой

преэклампсии и гиалуронидазы, соответственно, $37,000 \pm 1,086$ (ДИ 4,400-311,122) и $70,200 \pm 1,156$ (ДИ 7,281-676,858).

Установлен высокий риск системного воспалительного ответа по концентрации сиалогликопротеинов в сыворотке крови при ПН с преэклампсией, особенно тяжелой степени. Особенно высокий относительный риск выявлен во II триместре беременности при тяжелой преэклампсии с ПН по результатам свободных сиаловых кислот до $67,500 \pm 1,295$ (ДИ 5,330-854,825).

Изучая концентрацию показателей метаболизма соединительной ткани в околоплодных водах при родоразрешении, мы установили высокий относительный риск развития ПН, особенно у рожениц с тяжелой преэклампсией. Относительный риск по концентрации свободного гидроксипролина при умеренной преэклампсии $60,750 \pm 1,099$ был в 2 раза ниже, чем при тяжелой преэклампсии $123,000 \pm 1,212$, соответственно, пептидосвязанного в 3 раза $130,500 \pm 1,135$ и $387,000 \pm 1,461$ (ДИ 22,087-6781,010), что указывает на преимущество катаболических процессов в момент родоразрешения.

По концентрации олигосвязанной и белковосвязанной фукозы выявлен высокий относительный риск ПН, особенно при тяжелой преэклампсии в 2 раза выше, чем при умеренной преэклампсии, что сопровождается нарастанием компонентов гликопротеинов в околоплодных водах у рожениц.

Высокий относительный риск ПН у рожениц с преэклампсии сопровождается деструктивно-воспалительными процессами в основном веществе соединительной ткани, что подтверждено наличием высокой концентрации в околоплодных водах фукозидазы и гиалуронидазы.

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 преэклампсии.

Изучение основных причин формирования ПН у женщин с преэклампсии подтверждено социально-экономическим, медико-биологическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, что позволило выделить наиболее показательные и значимые критерии доклинической диагностики ПН.

Данная модель оценки риска развития ПН у беременных и рожениц с преэклампсии позволила снизить частоту возникновения раннего токсикоза, УПБ и УПР, преэклампсии, плацентарной недостаточности, ВУИ, ЗРП, патологических изменений последа и способствовала сохранению адаптационных механизмов регуляции плацентарного комплекса при гипоксии и адаптации плода к родовому стрессу.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия, занимая ведущее место среди причин материнской смертности, является самым многочисленным осложнением гестации [3, 130]. Современные представления о причинах развития преэклампсии позволяют говорить о мультисистемном патологическом состоянии, возникающем во второй половине беременности [6, 119, 115, 130]. Нередко преэклампсия беременных сопровождается плацентарной недостаточностью, гипоксией и задержкой развития плода [14, 45, 65, 98, 105, 108, 137, 173]. Адаптация новорожденных, 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 попавшие в кровотоки фрагменты микроворсин синцитиотрофобласта [5, 115]. Продукты распада клеток, в частности их мембран, могут высвобождаться в межклеточное пространство и сосудистое русло, а также экскретироваться в мочу и околоплодные воды. Нельзя исключить их участие в нарушениях, происходящих в сосудах плаценты. Единичные исследования указывают, что при преэклампсии в плаценте увеличивается количество коллагена и активность ферментов, которые участвуют в биосинтезе белка, также выявлено увеличение 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 отсутствует комплексная информация о направленности изменений показателей обмена биополимеров соединительной ткани (коллагеновые белки, протеогликаны и гликопротеины) 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 преэклампсии являются вторичными по отношению к изменениям в соединительной ткани, попытаться с помощью этих исследований уловить 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.

В соответствии с поставленными целью и задачами под нашим наблюдением находилось 197 беременных женщин за период 2006-2014 гг.. Исследования проводились на базе женской консультации и родильного дома Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Родильный дом №3 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», консультативно-диагностического отделения акушерской и гинекологической патологии и перинатального центра Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», являющихся клиническими базами Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации с получением добровольного информированного согласия женщин в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека.

Количество наблюдений рассчитывалось по формуле Л. Сепетлиева (1984). По данным Г.М. Савельевой (2009) и Г.Т. Сухих (2010) частота преэклампсии у беременных от 2% до 22%, при которой репрезентативная выборочная совокупность составляет 67 единиц [101]. Для более

углубленного анализа изучаемой проблемы нами было обследовано 145 беременных с ПН и ПЭ.

Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки – методом урновенных групп идентично по возрастному, социальному, образовательному и семейному статусу, паритету беременностей, особенностей соматического и репродуктивного здоровья за 2006–2014 годы.

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

Критерии исключения из группы наблюдения: недифференцированная 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 менее 16 и более 40 лет.

Из 1241 обследованных в соответствии с разработанными критериями включения в группу наблюдения и сравнения вошло 197 пациенток. Из них у 145 пациенток (группа наблюдения) течение беременности осложнилось ПН на фоне преэклампсии. У 98 (49,7%) женщин (I подгруппа) беременность осложнилась плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести и у 47 (23,9%) (II подгруппа) беременность осложнилась плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии тяжелой степени тяжести. В группу сравнения вошли 52 (26,4%) беременные женщины, не имеющие клинических признаков плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Диагноз плацентарной недостаточности и преэклампсии устанавливались на основании проведенного обследования. Изучение

особенностей клинического течения плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии у обследуемых женщин фиксировали в специально разработанной «Карте обследования беременной женщины с плацентарной недостаточностью и преэклампсией», включающей все этапы обследования пациенток в процессе лечения и наблюдения в периоде гестации, родов, а также состояние новорожденного.

Возраст женщин колебался от 16 до 40 лет и достоверно в группах не отличался. В среднем составил у пациенток I подгруппы наблюдения - $24,8 \pm 4,3$ лет, II подгруппы наблюдения - $25,6 \pm 4,8$ и группы сравнения - $24,6 \pm 3,7$ лет ($p > 0,05$). Большинство пациенток независимо от группы находились в возрастном диапазоне от 20 до 30 лет, в тоже время каждая третья в группе наблюдения и каждая четвертая в группе сравнения были в возрасте более 30 лет. Общеизвестно также, что возраст беременной более 30 лет является одним из самых важных фактором риска развития плацентарной недостаточности [77, 130].

Анализ образовательного уровня беременных женщин показал, что почти половина женщин была с высшим образованием, в группе наблюдения 60 ($61,2 \pm 4,0$), в группе сравнения - 21 ($40,4 \pm 6,8$) женщин и среднее профессиональное образование, соответственно, 42 ($29,0 \pm 3,8$) и 16 ($30,8 \pm 6,4$) беременных ($p > 0,05$).

Большинство женщин в обеих группах работали и являлись городскими жительницами, где уровень загрязнения окружающей среды, а также высокий ритм жизни, сопровождающийся частыми стрессовыми ситуациями, неблагоприятно сказывался на течении беременности и развития осложнений, в том числе плацентарной недостаточности у беременных женщин.

Анамнестические данные обследованных пациенток свидетельствуют о том, что подгруппы наблюдения представлены большинством первородящих женщин с анамнезом отягощенным соматически и акушерско-гинекологически. В группах наблюдения первородящие женщины составили

в I подгруппе 83 ($84,7 \pm 4,9$), во II подгруппе 40 ($85,1 \pm 5,2$), в группе сравнения - 36 женщин ($69,2 \pm 6,4$). Аборты среди обследованных пациенток встречались с одинаковой частотой во всех группах, в частности искусственные и самопроизвольные.

Таким образом, обследуемые нами беременные по возрасту, социальному положению и акушерскому анамнезу были сопоставимы между собой.

Анализ соматической патологии показал, что у 133 (91,7%) женщин группы наблюдения имелись соматические заболевания, что в 2,5 раза чаще группы сравнения у 19 (36%) женщин.

В структуре соматических заболеваний у беременных с ПН при преэклампсии преобладают заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, пищеварительной системы ($p < 0,001$), а также железодефицитная анемия ($p < 0,01$).

До наступления беременности на каждую пациентку I подгруппы наблюдения приходилось 0,76, во II подгруппе наблюдения 0,83 и в группе сравнения 0,54 гинекологических заболеваний ($p < 0,05$). В структуре заболеваний у всех пациенток лидируют хронические воспалительные заболевания органов малого таза (в I подгруппе наблюдения $27,6 \pm 4,5$, во II подгруппе наблюдения $21,3 \pm 6,0$, в группе сравнения $15,4 \pm 5,0$ на 100 обследованных). Нарушения формирования и функции плаценты могут быть обусловлены хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Немаловажное значение в формировании плацентарной недостаточности имеют другие заболевания женских половых органов. В частности полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности среди беременных с плацентарной недостаточностью фоновых болезней шейки матки и нарушений менструальной функции. Соответственно в I подгруппе наблюдения фоновые болезни шейки матки встречались у $13,3 \pm 2,8$, во II подгруппе наблюдения – у $19,1 \pm 5,7$, в группе сравнения – $11,5 \pm 4,4$ на 100 обследованных ($p > 0,05$). Нарушения

менструальной функции, связанные с гормональными расстройствами, отмечены I подгруппе наблюдения – у $11,1 \pm 3,2$, во II подгруппе наблюдения – у $14,9 \pm 5,2$, в группе сравнения – $3,8 \pm 2,7$ на 100 обследованных ($p > 0,05$).

В условиях женской консультации прогностически важным на развитие преэклампсии является появление патологических прибавок массы тела за неделю и отеков тела. При умеренной преэклампсии в I подгруппе наблюдения общая прибавка в весе составила в среднем $11,1 \pm 0,2$ кг, при этом до 12 кг - в 64 (65,3%) случаев и более 12 кг - в 34 (34,7%) случаев. Патологические прибавки массы тела за неделю установлены в среднем с $34,3 \pm 0,2$ недель беременности. Патологическая прибавка массы тела и отеки тела отмечались у 57 (58,2%) беременных женщин. При тяжелом течении преэклампсии во II подгруппе наблюдения общая прибавка массы тела составила в среднем $11,3 \pm 0,3$, при этом установлен факт более раннего родоразрешения в этой группе. Следует отметить начало регистрации патологических прибавок за неделю в среднем с $25,4 \pm 0,5$ недели ($p < 0,001$). Патологическая прибавка массы тела и отеки тела отмечались у 37 (78,7%) беременных женщин.

В группах наблюдения во время беременности отмечается высокая частота осложнений беременности и прогрессирования экстрагенитальной патологии ($p < 0,05$). У каждой четвертой беременной I подгруппы ($24,5 \pm 2,6$ на 100 обследованных) выявлена угроза прерывания беременности, прогрессирование экстрагенитальной патологии ($37,8 \pm 3,1$ на 100 обследованных), плацентарной недостаточности ($52,0 \pm 5,1$ на 100 обследованных) и гипоксия плода ($48,0 \pm 4,6$ на 100 обследованных). Кроме того, диагностирована преэклампсия умеренной степени, с проведенным амбулаторным или стационарным лечением с последующей выпиской из стационара, у 19 (19,4%) беременных женщин.

Во II подгруппе наблюдения в течение беременности отмечены признаки угрозы прерывания беременности в $44,7 \pm 4,2$ случаях на 100 обследованных, что на 45,2% чаще, чем у женщин с умеренной

преэклампсией, прогрессирование экстрагенитальной патологии у $72,3 \pm 3,9$, плацентарной недостаточности - у $53,2 \pm 4,3$ и гипоксия плода - у $51,1 \pm 4,9$ на 100 обследованных.

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 ($r=+0,32$, $p<0,05$).

Каждая вторая беременная группы наблюдения получила стационарное лечение в течение беременности и только каждая седьмая из группы сравнения ($p<0,001$).

Все беременные женщины из групп наблюдения были направлены врачом женской консультации или поступили самостоятельно в связи с появлением жалоб на дородовую госпитализацию с целью дообследования, лечения, определения срока и метода родоразрешения, обезболивания. Из группы сравнения дородовая госпитализация отмечена у 38 (73,1%) беременных. В I подгруппе наблюдения основным диагнозом при поступлении на госпитализацию была преэклампсия умеренной степени у 42 ($42,9 \pm 4,9$) беременных, нарастание тяжести экстрагенитальной патологии у 15 ($15,3 \pm 1,8$), плацентарная недостаточность у 8 ($8,2 \pm 2,8$). Во II подгруппе наблюдения 23 ($48,9 \pm 4,5$) беременных поступили в родильный дом с преэклампсией умеренной степени, с последующим установлением преэклампсии тяжелой степени, 24 ($51,1 \pm 5,6$) - с преэклампсией тяжелой степени, 13 ($27,7 \pm 5,2$) - с признаками гипоксии плода, 11 ($23,4 \pm 4,9$) - с ПН и 10 ($21,3 \pm 4,9$) - с прогрессированием экстрагенитальной патологии. В группе сравнения причиной поступления на дородовую госпитализацию послужили следующие состояния: предвестники родов в 14 ($26,9 \pm 5,7$), рубец на матке в

5 ($9,6 \pm 4,1$), неправильное положение плода в 1 ($1,9 \pm 1,7$) случае и обострение экстрагенитальной патологии в 3 ($5,8 \pm 2,8$) случаях.

Оценивая адаптацию гемостаза во время гестации, следует указать, что тромбоциты играют основную роль в сохранении целостности сосудистой стенки, изменения количества которых во время нормальной беременности не происходит. При развитии преэклампсии снижается продукция простациклина, который ингибирует синтез тромбоцитов, а также происходит укорочение жизни тромбоцитов [120]. У беременных группы наблюдения выявлено уменьшение количества тромбоцитов, которое не выходило за физиологическую норму, по сравнению с исходным в течение беременности во всех группах с различной степенью снижения. Установлена прямая корреляционная зависимость уменьшения количества тромбоцитов во II триместре беременности в зависимости от тяжести преэклампсии ($r=+0,36$, $p<0,05$). Внутри группы при анализе количества тромбоцитов в крови по триместрам беременности выявлено достоверное уменьшение количества тромбоцитов во II триместре беременности во II подгруппе наблюдения $178,5 \pm 5,9$ по отношению к I подгруппе наблюдения $218,75 \pm 1,79$ ($p<0,05$) и к группе сравнения $228,61 \pm 4,09$ ($p<0,001$). Выраженное снижение тромбоцитов к III триместру беременности отмечено во II подгруппе наблюдения до $142,4 \pm 3,30$ по отношению к беременным I подгруппы наблюдения $203,5 \pm 2,2$ и группы сравнения $214,31 \pm 2,8$ ($p<0,001$).

Наиболее выраженные изменения клеточного звена иммунитета – достоверное снижение количества лимфоцитов в крови наблюдалось во II подгруппе наблюдения, с $23,89 \pm 0,57$ (I триместр) до $20,04 \pm 0,21$ (II триместр) и $18,54 \pm 0,41$ (III триместр), что имеет достоверную разницу с I подгруппой наблюдения и группой сравнения соответственно ($p<0,001$).

С ранних сроков беременности у пациенток с тяжелой преэклампсией выявлена достоверная разница показателей фибриногена по отношению к таковым с умеренной преэклампсией и практически здоровыми беременными, соответственно $3,95 \pm 0,19$ г/л; $3,80 \pm 0,03$ г/л и $3,05 \pm 0,04$ г/л, во II

триместре $4,21 \pm 0,11$ г/л; $3,84 \pm 0,05$ и $3,12 \pm 0,05$ г/л и в III триместре $4,82 \pm 0,23$ г/л; $3,88 \pm 0,02$ г/л и $3,24 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,001$). Достоверно увеличивалось содержание фибриногена с увеличением срока беременности, особенно во II подгруппе наблюдения с $3,95 \pm 0,19$ г/л (I триместр) до $4,82 \pm 0,23$ г/л (III триместр) беременности ($p < 0,001$).

Обращает внимание, что во II подгруппе наблюдения достоверно чаще встречались визуальные изменения в плацентарной ткани и задержка развития плода, выявленные при УЗИ, чем в I подгруппе наблюдения ($p < 0,001$), что согласуется с мнениями различных ученых [60, 121].

Эхографическое исследование выявило преждевременное созревание плаценты достоверно чаще у беременных II подгруппы наблюдения ($p < 0,001$).

Маловодие при преэклампсии является типичным проявлением большого количества атрофических ворсин в составе слоя цитотрофобласта на фоне прогрессирующей ПН. По данным исследования маловодие встречается в 2,5 раза чаще у беременных с преэклампсией тяжелой степени ($29,8 \pm 6,8$), чем у беременных с легкой степенью преэклампсией ($12,2 \pm 3,3$) ($p < 0,05$) и в группе сравнения ($3,8 \pm 2,7$ на 100 обследованных).

Задержка развития плода на фоне нарушений периферической и органной гемодинамики считается ранним проявлением ПН при преэклампсии [128, 145]. При длительном течении преэклампсии и недостаточности маточно-плацентарного кровообращения появляются дистрофические изменения в плаценте, которые сопровождаются нарушением ее ферментативной и гормональной функции, а также снижением транспорта питательных веществ, что приводит к отставанию роста плода. В группе сравнения была выявлена ЗРП, несвязанная с развитием преэклампсии и ПН в $1,9 \pm 1,9$ случаев на 100 обследованных, в I подгруппе наблюдения у женщин с проявлениями умеренной степени преэклампсии в 8 раз чаще – $15,3 \pm 3,6$ ($p < 0,01$), во II подгруппе, у женщин с проявлениями тяжелой степени преэклампсии ЗРП в 2 раза чаще - в $42,6 \pm 7,2$

случаях по отношению к практически здоровым беременным и в 2,8 раза чаще к I подгруппе наблюдения ($p < 0,001$). У беременных с умеренной преэклампсией и плацентарной недостаточностью в 2 раза чаще ЗРП регистрировалась в III триместре, из них во II триместре наблюдалась ЗРП I ст. $4,1 \pm 2,0$, II ст. $11,0 \pm 1,0$, в III триместре наблюдались ЗРП I ст. $8,2 \pm 2,8$, II ст. $2,0 \pm 1,4$. У беременных с преэклампсией тяжелой степени и плацентарной недостаточностью диагностировалась уже со II триместра ЗРП I ст. $17,0 \pm 5,5$, II ст. $10,6 \pm 4,5$, III ст. $8,5 \pm 4,1$, в III триместре наблюдались ЗРП I ст. $4,2 \pm 2,9$, II ст. $2,1 \pm 2,1$. Это подтверждает литературные данные, а также общность патофизиологических нарушений при преэклампсии и ПН.

В основе возникновения хронической гипоксии плода и ЗРП при осложнении беременности преэклампсией лежит нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики [84, 141]. В I подгруппе наблюдения отмечено стабильное нарушение кровотока IA степени у 14 ($14,3 \pm 3,6$ на 100 обследованных) женщин, нарушение кровотока IB степени - у 3 ($3,1 \pm 1,7$ на 100), нарушение кровотока II степени у 2 ($2,0 \pm 1,1$ на 100). В II подгруппе наблюдения отмечено нарушение кровотока IA степени у 6 ($12,8 \pm 4,4$ на 100) женщин, нарушение кровотока IB степени у 2 ($4,3 \pm 2,4$ на 100), нарушение кровотока II ст. у 4 ($8,5 \pm 4,1$ на 100), нарушение кровотока III ст. у 3 ($6,4 \pm 3,2$ на 100) женщин. В группе сравнения нарушение кровотока не выявлено. Нарушение кровотока достоверно чаще было у беременных II подгруппы наблюдения ($31,9 \pm 3,6$ на 100), чем в I подгруппе наблюдения ($19,4 \pm 3,8$ на 100 обследованных) ($p < 0,001$).

При изучении кровотока в маточных артериях во II триместре во II подгруппе наблюдения имела место достоверная разница в показателях индекса резистентности относительно группы сравнения ($p < 0,001$). В III триместре беременности достоверная разница в показателях индекса резистентности относительно группы сравнения имела место в обеих подгруппах наблюдения ($p < 0,05$). Результаты доплерометрии кровотока в сосудах пуповины были сопоставимы с полученными данными маточно-

плацентарного кровотока и свидетельствовали о выраженных нарушениях плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения у беременных с преэклампсией.

По результатам исследования мозгового кровообращения плода достоверная разница с группой сравнения показателя ИР и ПИ выявлена во II подгруппе наблюдения с 20-26 недель беременности ($p < 0,001$), что указывает на понижение периферического сосудистого сопротивления головного мозга является фактором прогрессирующей гипоксии плода.

У беременных с преэклампсией средняя оценка КТГ была более низкой, соответственно, $7,5 \pm 0,6$ и $7,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Согласно данным проведенного исследования, срок родоразрешения зависел от степени тяжести ПН при преэклампсии. В I подгруппе наблюдения роды произошли в среднем в $38,1 \pm 1,5$ недель, что достоверно не отличалось от группы сравнения в $38,4 \pm 1,4$ недель беременности. Во II подгруппе наблюдения роды произошли в среднем в $34,2 \pm 1,7$ недель, что достоверно раньше, чем в группе сравнения и I группе наблюдения ($p < 0,05$). Следует указать, что у беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени были индуцированы очень ранние преждевременные роды в сроке беременности 22-27 недель в 6 случаях, ранние преждевременные роды в сроке беременности 28-33 недель в 9 случаях, преждевременные роды в сроке беременности 34-37 недель в 11 случаях. В связи с чем у беременных II подгруппы наблюдения преждевременные роды регистрировались достоверно чаще - $66,0 \pm 6,9$, чем в I подгруппе наблюдения – и $4,1 \pm 2,0$ на 100 обследованных женщин соответственно ($p < 0,001$). Прослеживается прямая корреляционная зависимость с высокой теснотой 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 женщин достоверно выше по отношению к I подгруппе наблюдения ($p < 0,001$). Показаниями к оперативному родоразрешению в I

подгруппе наблюдения и группе сравнения помимо несостоятельного рубца на матке были: анатомически и клинически узкий таз, тазовое предлежание плода в сочетании с отсутствием готовности родовых путей, аномалии родовой деятельности. В проведенном исследовании при тяжелых формах преэклампсии основными показаниями стали прогрессирование преэклампсии, выраженная гипотрофия плода и ПН в сочетании с отсутствием готовности родовых путей, отягощенным акушерским анамнезом. Экстренным показанием стала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, как вариант начавшегося тяжелого осложнения преэклампсии и плацентарной недостаточности. Показаниями к оперативному родоразрешению во II подгруппе наблюдения стали прогрессирующая преэклампсия, не поддающаяся консервативной терапии у 18 (72,0%) пациенток, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 4 (16,0%) пациенток, тяжелая степень ПН на фоне преэклампсии у 3 (12,0%) пациенток. Немаловажное значение в выборе метода родоразрешения имеет срок беременности, наличие биологической готовности родовых путей, контролируемая гипертензия и состояние плаценты с наличием ПН. 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 осложнения). Достоверно чаще в группе наблюдения диагностирована гипоксия плода в период родов на основании патологических изменений на КТГ и по мекониальному окрашиванию околоплодных вод: в I подгруппе наблюдения в $18,4 \pm 3,9$ случаях, в II подгруппе наблюдения в $29,8 \pm 6,7$ случаях ($p < 0,05$). 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.

Отражением особенностей течения беременности и родов является состояние новорожденного. Плацентарная недостаточность на фоне преэклампсии является одним из важнейших факторов риска на перинатальную смертность и заболеваемость новорожденных. Одним из подтверждений неблагоприятного течения беременности на фоне ПН является задержка внутриутробного развития плода и низкая масса тела при рождении. Важное значение в течение периода адаптации имеет невынашивание беременности и преждевременные роды.

Нами выявлено статистически значимое отставание массы новорожденного в группах наблюдения, в I подгруппе наблюдения средний вес новорожденного при рождении составил $3091,0 \pm 47,7$ граммов, что достоверно ниже такового в группе сравнения $3345,1 \pm 50,9$ ($p < 0,01$). Во II подгруппе наблюдения масса новорожденных значительно отличалась от группы сравнения и I подгруппы наблюдения и в среднем составила $2130,3 \pm 91,8$ граммов ($p < 0,001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость с высокой теснотой связи ($r = +0,36$, $p < 0,05$) между снижением массы новорожденных детей и тяжестью заболевания.

Отмечена достоверная разница показателей оценки по Апгар в подгруппах наблюдения и сравнения, соответственно при оценке на 1-ой минуте: $7,6 \pm 0,04$; $6,6 \pm 0,22$; $7,8 \pm 0,06$ ($p < 0,01$, $p < 0,001$) и при оценке на 5-ой минуте $8,4 \pm 0,06$; $7,4 \pm 0,19$; $8,6 \pm 0,06$ ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Достоверная разница получена и при сравнении показателя между группами наблюдения ($p < 0,001$). Результаты наших исследований согласуются с таковыми других авторов, указывающих, что рождение новорожденного в состоянии асфиксии в группах наблюдения увеличивается с ростом степени тяжести преэклампсии и сопровождающей ее плацентарной недостаточности [82, 98]. При рождении состояние каждого третьего ребенка 7 (13,5%) группы сравнения и 33 (33,7%) I подгруппы наблюдения оценено по Апгар в 6-7 баллов. Остальные дети родились с оценкой по Апгар в 8 и более баллов. 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%). Перинатальные потери составили 2 случая, один новорожденный родился в состоянии тяжелой степени асфиксии массой 550г., второй родился мертворожденным с массой тела 490г.

По нашим результатам показатели перинатальной заболеваемости у новорожденных у женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии, выше, чем в группе сравнения. На одного новорожденного ребенка из группы сравнения было 0,3 заболевания, из I подгруппы наблюдения - 0,4 заболевания, из II подгруппы наблюдения – 1,5 заболеваний. Конъюгационная желтуха достоверно чаще встречалась у детей групп наблюдения в расчете на 100 детей (I подгруппа $8,2 \pm 2,8$ ($p < 0,05$) и II подгруппа $21,2 \pm 6,0$ ($p < 0,01$ по отношению к группе сравнения). Выявлена гипотрофия плода различной степени тяжести при рождении во II подгруппе $25,5 \pm 6,4$ ($p < 0,05$). Во время пребывания в стационаре у детей в раннем неонатальном периоде достоверно чаще были выявлены внутриутробные инфекции младенцев женщин II подгруппы наблюдения на 100 обследованных $25,5 \pm 6,4$ ($p < 0,01$). Течение беременности на фоне длительной плацентарной недостаточности и преэклампсии с наличием гипертензивного синдрома в 3 раза чаще сопровождалось перинатальным поражением ЦНС у детей II подгруппы относительно I подгруппы и группы сравнения $12,2 \pm 3,3$ и $5,8 \pm 3,2$ ($p < 0,01$). Синдром дыхательных расстройств у новорожденных детей статистически достоверно чаще встречался во II подгруппе наблюдения в связи с высокой частотой преждевременных родов ($p < 0,001$). Представленные данные убедительно показывают, что у больных с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии выше количество патологии в пре- и постнатальном периоде.

При исследовании морфологической структуры плацент у женщин I подгруппы наблюдения имела место достоверное увеличение объема $797,2 \pm 13,7$ см³ ($p < 0,001$) без нарастания массы $519,2 \pm 6,6$ гр. ($p > 0,05$), что

возможно обусловлено отечностью органа и компенсаторно-приспособительной реакцией. В II подгруппе наблюдения отмечалось достоверное уменьшение массы $423,2 \pm 12,5$ гр. ($p < 0,001$) и объема $577,7 \pm 23,4$ см³ плаценты по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$) и I подгруппе наблюдения ($p < 0,001$), что возможно связано со срывом адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарных взаимоотношений.

Сочетание различных микроморфологических признаков инфекционного генеза чаще выявлено у рожениц с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью – в среднем 3,0 на одну плаценту.

На патологическую незрелость плаценты указывает наличие диссоциированного созревания ворсин хориона и преобладание дифференцированных промежуточных ворсин. При остановке развития ворсинчатого дерева во II триместре гестации маркером повреждений фетоплацентарной системы является вариант промежуточных дифференцированных ворсин. Диссоциированное развитие ворсинчатого хориона указывает на относительную незрелость плаценты, наибольшая частота которого была отмечена во II подгруппе наблюдения и составляла $61,7 \pm 8,5$ из 100 наблюдений ($p < 0,001$), что свидетельствовало о гипоксическом страдании плода.

Морфология хронической плацентарной недостаточности дополнялась очагами патологической инволюции плацентарной ткани. У женщин II подгруппы наблюдения достоверно чаще были выявлены склероз стромы опорных и промежуточных ворсин $61,7 \pm 7,1$ ($p < 0,01$, $p < 0,05$), фокальные некрозы эпителия ворсин $89,4 \pm 4,5$ ($p < 0,001$), синцитиальные почки «молодые» $68,1 \pm 6,8$ ($p < 0,05$), синцитиальные почки «старые» $87,3 \pm 4,9$ ($p < 0,001$), парез сосудов $82,9 \pm 5,5$ ($p < 0,001$), ишемические инфаркты $14,9 \pm 5,2$ ($p < 0,05$), кальциноз $55,3 \pm 7,3$ ($p < 0,01$).

Наличие компенсаторного ангиоматоза опорных ворсин, повышения островков клеток, мелкокистозных изменений цитотрофоблата, наличие синцитиально-капиллярных мембран и активных синцитиальных

почек характеризовало компенсаторно-приспособительные возможности. Истинно патологическим процессом плацентарной ткани являются циркуляторные, дистрофические, некротические, склеротические и воспалительные изменения. Четко прослеживалась взаимосвязь между длительностью течения преэклампсии и степенью выраженности склероза.

На фоне преэклампсии в сочетании с ПН выявлялись сетчатые поля, афункциональные зоны и псевдоинфаркты. Патологическая незрелость ворсинчатого дерева характеризовалась преобладанием хаотичных, склерозированных мелких ворсин. Увеличение числа синцитиальных почек с изменениями инволюции является морфологическим маркером местной тканевой гипоксии.

Установлена прямая корреляционная зависимость средней степени тяжести между выраженностью паренхиматозной дистрофии и продолжительностью ($r=+0,32$, $p<0,05$), а также тяжестью преэклампсии ($r=+0,33$, $p<0,05$).

Полученные данные подтверждают нецелесообразным пролонгировать беременность при длительно текущих преэклампсиях умеренной степени тяжести.

Уровень СГОП в сыворотке крови при ПЭ умеренной степени у беременных с ПН в среднем был $32,6\pm 0,79$; $38,1\pm 1,67$; $48,5\pm 1,2$ мкмоль/л в различный период гестации. Установлены достоверное увеличение концентрации СПОП в крови по отношению к группе сравнения ($p<0,001$). Рост его концентрации в крови к 20-24 нед. беременности составил 16,9% и к моменту родоразрешения 49%. Концентрация ПСГОП крови в среднем была $26,7\pm 0,66$; $29,8\pm 1,57$; $43,9\pm 0,96$ мкмоль/л в зависимости от периода гестации ($p<0,01$; $p<0,001$). Рост составил к 20-24 нед. беременности на 11,6% и к моменту родоразрешения на 54,7%. Обращает внимание, что у обследованных пациенток достоверно выше концентрация ПСГОП в крови во время второй фазы инвазии трофобласта $26,7\pm 0,66$ мкмоль/л ($p<0,01$) и в сроке родоразрешения $43,9\pm 0,96$ мкмоль/л ($p<0,001$).

Выявлена зависимость концентрации СГОП от тяжести ПЭ. Содержание СГОП при ПЭ тяжелой степени, соответственно, $40,8 \pm 1,24$; $48,7 \pm 0,89$; $59,15 \pm 0,96$ мкмоль/л в зависимости от срока беременности (достоверность различий показателей к I подгруппе наблюдения и группе сравнения ($p < 0,001$)). Рост составил к 20-24 неделям беременности на 19,3% и к моменту родоразрешения на 46,3%. Концентрация ПСГОП в крови, соответственно, $29,8 \pm 0,76$; $40,9 \pm 0,86$; $78,6 \pm 0,89$ мкмоль/л в зависимости от срока беременности (достоверность различий показателей к группе сравнения ($p < 0,001$) и к I подгруппе наблюдения ($p < 0,001$)). Рост составил 37,2% к 20-24 неделям беременности и 62% к моменту родоразрешения. При тяжелой преэклампсии и ПН концентрация СПОП и ПСГОП в крови достоверно выше не только к практически здоровым беременным, но и к пациенткам с ПЭ умеренной степени тяжести и ПН ($p < 0,001$) с ранних сроков беременности до родоразрешения.

Полученные результаты СГОП в сыворотке крови свидетельствует о повышенной скорости распада коллагена с нарастанием срока беременности и усилением степени тяжести ПН и преэклампсии. Характерно, что к моменту родоразрешения у беременных женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени отмечен достоверный подъем показателя СГОП. Наиболее выраженный рост показателя СГОП в сыворотке крови получен у беременных женщин с ПН при тяжелой преэклампсии во всех изучаемых триместрах.

От показателя СГОП, полученного при нормальном течении беременности, рост этого показателя при беременности в зависимости от степени тяжести преэклампсии и сопутствующей ПН составил: в сроке беременности 15-16 недель - при умеренной ПЭ 10,1%, при тяжелой преэклампсии – 37,8%. В сроке беременности 20 недель рост от показателя при нормальной беременности составил при умеренной преэклампсии – 17,5%, при тяжелой преэклампсии - 50,3%. К моменту родоразрешения

увеличение показателя наиболее значительно: при умеренной преэклампсии – 33%, при тяжелой – 63,6%.

Рост показателя ПСГОП при беременности в зависимости от степени тяжести преэклампсии и сопутствующей ПН составил в сроке беременности 15-16 недель от показателя при нормальной беременности при умеренной преэклампсии 29,6%, при тяжелой преэклампсии 44,6%. В сроке беременности 20-24 недель - при умеренной преэклампсии 5,7%, при тяжелой - 45%. При родоразрешении увеличение показателя отмечается наиболее значимое также при среднетяжелой преэклампсии в изучаемых сроках беременности. При сроке беременности 15-16 нед. Рост составил при преэклампсии умеренной степени тяжести – 42,9%, при тяжелой степени тяжести – 171,9% от показателя при нормальном течении беременности в соответствующем сроке гестации.

Наращение концентрации СГОП в сыворотке крови с увеличением срока гестации и степени тяжести преэклампсии при беременности свидетельствует об усилении распада коллагена с ростом срока беременности и тяжестью преэклампсии. Таким образом, полученные результаты позволяют оценивать прогрессивное увеличение СГОП в сыворотке крови при тяжелой преэклампсии.

Усиленный биологический метаболизм коллагена, как компенсаторная реакция соединительной ткани, был обусловлен увеличением концентрации ПСГОП в сыворотке.

В процентном соотношении отмечается увеличение нарастания показателей свободного гидроксипролина в подгруппах наблюдения от 1 триместра к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных.

В процентном соотношении отмечается увеличение нарастания показателей пептидносвязанного гидроксипролина в группах наблюдения в 1 триместре и к моменту родов с уменьшением в 20-24 недели беременности в сравнении с показателями практически здоровых беременных.

Помимо показателей обмена коллагена представляет интерес изменение динамики содержания углеводных компонентов гликопротеинов, в частности олигосвязанной фукозы и белоксвязанной фукозы у беременных женщин с ПН, в зависимости от срока беременности и степени тяжести преэклампсии. Фукоза входит в состав гликопротеинов (острофазных белков, иммуноглобулинов). С учетом вышеизложенного повышение содержания ОСФ и БСФ в сыворотке крови следует ожидать при ускорении деградации фукогликопротеинов и разрушение клеток, что имеет место при воспалительном процессе в тканях и органах.

По результатам проведенных исследований концентрация ОСФ у беременных с ПН при преэклампсии умеренной степени по сравнению с беременными, с физиологически протекающей беременностью в сроках беременности 15-16 недель - $13,6 \pm 0,77$, 20-24 недели - $14,9 \pm 0,92$ и в сроке родоразрешения - $19,4 \pm 0,61$ мг/л и, соответственно, $12,0 \pm 0,13$; $12,2 \pm 0,17$; $14,3 \pm 1,40$ (мг/л) ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) и БСФ $84,9 \pm 1,13$; $89,2 \pm 1,53$; $147,2 \pm 2,19$ мг/л и $81,2 \pm 0,18$; $88,3 \pm 2,42$; $89,0 \pm 2,51$ мг/л ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Прогрессивное увеличение содержания ОСФ по отношению к группе сравнения и к показателю I подгруппы наблюдения выявлено у беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени в 15-16 недель - $18,6 \pm 0,93$, 20-24 недели - $20,7 \pm 0,66$ и в сроке родоразрешения - $40,3 \pm 0,77$ мг/л ($p < 0,001$) и БСФ, соответственно, $85,7 \pm 1,06$; $138,4 \pm 0,96$; $168,3 \pm 1,07$ мг/л ($p < 0,001$).

Обмен гликозаминогликанов является биохимическим маркером состояния соединительной ткани. Увеличение уровня фукозидазы и гиалуронидазы обусловлено процессам деструкции и воспаления в основном веществе соединительной ткани. Распад в тканях ГАГ происходит под действием представленных ферментов.

В I подгруппе наблюдения отмечен рост показателей фукозидазы и гиалуронидазы по сравнению с группой сравнения и составил в исследуемые сроки беременности $239,2 \pm 2,39$; $298,4 \pm 2,23$; $312 \pm 1,9$ мкмоль/л/ч ($p < 0,001$; $p < 0,001$) и $197,4 \pm 2,69$; $220,6 \pm 3,33$; $246,8 \pm 2,15$ мкмоль/л/ч, (достоверность

различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$ с 20-24 недель). Во II подгруппе наблюдения отмечен дальнейший рост показателей фукозидазы и гиалуронидазы соответственно сроку беременности по отношению и к группе сравнения и к I подгруппе наблюдения $246,7 \pm 1,40$; $311,6 \pm 2,26$; $370,1 \pm 2,96$ мкмоль/л/ч (достоверность различий показателей $p < 0,001$; $p < 0,001$) и $201,9 \pm 2,98$; $239,0 \pm 1,96$; $272,6 \pm 3,17$ мкмоль/л/ч, (достоверность различий показателей $p < 0,001$ с 20-24 недель).

Показатель прироста фукозидазы в сыворотке крови в динамике беременности показал, что в процентном соотношении отмечается увеличение нарастания показателей во II подгруппе наблюдения от I триместра к моменту родов и в I подгруппе наблюдения с увеличением в 15-16 недель и 20-24 недель беременности и снижением к моменту родов в сравнении с показателями практически здоровых беременных.

В I подгруппе наблюдения отмечен рост показателей ССК, ОССК, БССК с увеличением срока беременности по отношению к группе сравнения. Концентрации ССК достоверно возрастает с 20-24 недель $35,8 \pm 1,55$ мг/л до срока родоразрешения $39,9 \pm 1,54$ мг/л, ОССК соответственно $76,9 \pm 1,67$ мг/л и $98,4 \pm 2,45$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,05$; $p < 0,01$, $p < 0,001$); БССК соответственно $636,5 \pm 2,79$ мг/л; $712,9 \pm 2,21$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$).

Во II подгруппе наблюдения отмечен более значительный рост показателей ССК, ОССК и БССК соответственно сроку беременности по отношению и к группе сравнения и к I подгруппе наблюдения концентрация ССК достоверно возростала с 20-24 недель $42,4 \pm 0,25$ мг/л до $47,5 \pm 1,91$ мг/л на момент родоразрешения по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$) и I подгруппе наблюдения ($p < 0,01$), содержание ОССК с $128,4 \pm 0,78$ мг/л до $148,6 \pm 2,88$ мг/л, что достоверно выше группы сравнения и I подгруппы наблюдения ($p < 0,001$), уровень БССК, соответственно, с $582,6 \pm 5,01$ до $727,2 \pm 3,18$ мг/л ($p < 0,001$).

Приведенное изучение показателей ССК, ОССК и БССК в сыворотке крови беременных с ПН при преэклампсии разной степени тяжести показало значительный рост содержания ССК, ОССК и БССК в сравнении с группой практически здоровых беременных. В составе гликопротеинов сыворотки крови диагностируется повышение остатков сиаловых кислот, что говорит о благоприятном увеличении сильно гидратированных молекул гликопротеинов и наличия повреждения соединительной ткани в процессе системного воспалительного ответа, что согласуется с данными авторов.

Таким образом, проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что нарастание ССК, ОССК и БССК свидетельствует о тяжести патологических процессов, 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 активность неспецифической реакции организма во время беременности при формировании ПН при преэклампсии различной степени тяжести.

В развитии плацентарной недостаточности, приводящей к внутриутробной гипоксии плода, имеет значение набухание фибриноидов, это глубокая необратимая дегенерация соединительной ткани. При длительном течении и тяжелых формах преэклампсии в большинстве мелких концевых ворсин строма пронизана густой сетью коллагеновых волокон.

Показатели обмена коллагена в околоплодных водах были получены с достоверной разницей у женщин с физиологически протекающей беременностью, у женщин с ПН при преэклампсии умеренной степени и у женщин с ПН при преэклампсии тяжелой степени. Показатели СГОП и ПСГОП составили в I подгруппе наблюдения $7,8 \pm 1,02$ и $37,1 \pm 1,78$ мкмоль/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,01$, со II подгруппой наблюдения $p < 0,001$), во II подгруппе наблюдения $12,4 \pm 0,46$ и $51,3 \pm 2,07$ мкмоль/л (достоверность различий показателей $p < 0,001$).

Показатели содержания гиалуронидазы и фукозидазы в околоплодных водах в момент родоразрешения имеют достоверную разницу между группами ($p < 0,001$) ($r = +0,32$, $p < 0,05$). В I подгруппе наблюдения показатели гиалуронидазы составили $8,12 \pm 0,44$ мкмоль/л/ч.; фукозидазы $48,1 \pm 0,40$ мкмоль/л/ч, во II подгруппе наблюдения показатели гиалуронидазы составили $18,46 \pm 0,10$ мкмоль/л/ч.; фукозидазы $181,4 \pm 4,24$ мкмоль/л/ч.

В I подгруппе наблюдения содержание ОСФ в околоплодной жидкости составило $33,0 \pm 0,23$ мг/л; БСФ $21,5 \pm 0,29$ мг/л, во II подгруппе наблюдения показатели ОСФ составили $73,1 \pm 0,64$ мг/л; БСФ $49,6 \pm 0,91$ мг/л.

Результаты исследования свидетельствуют о различной скорости синтеза и расхода гликопротеинов в разнообразных биологических жидкостях при ПН и преэклампсии. Наличие увеличения концентрации гликопротеинов может быть прогностическим критерием для определения степени тяжести преэклампсии и ПН.

Увеличение содержания гликопротеинов в сыворотке крови женщин при физиологической беременности связано с мобилизацией всех ресурсов материнского организма направленной на обеспечение жизнедеятельности плода. Задержка жидкости в организме беременных с симптомами преэклампсии и ПН обусловлено повышением связанной воды в крови за счет увеличения сильно гидратированных гликопротеинов в крови.

Высказанное положение не противоречит полученным данным, согласно которым наиболее выражено увеличение содержания гликопротеинов при беременности, осложненной преэклампсией и ПН. В составе гликопротеинов транспортируются такие биологически активные вещества, как трансферин, церулоплазмин, гаптоглобин, а также ряд ферментов и гормонов, необходимых для компенсаторных реакций организма. Рост содержания углеводных компонентов гликопротеинов в сыворотке крови беременных с преэклампсией и ПН можно поставить во взаимосвязь с потребностями у матери и плода. Увеличение содержания фукозы в сыворотке крови женщин с физиологическим течением

беременности есть следствие повышения уровня гликопротеинов, содержащих в своем составе фукозу – иммуноглобулины, некоторые факторы свертывания крови, группоспецифические вещества крови. В сыворотке крови увеличение уровня гликопротеинов происходит в результате травматических повреждений, инфекционно-воспалительных заболеваний, некротического распада тканей, а также вследствие роста и развития организма, наличия беременности, т.е. при наличии факторов, способствующих распаду коллагена (ПН, преэклампсия). По уровню гликопротеинов в околоплодной жидкости можно судить о синтетической функции плаценты, которая сохраняется до конца беременности. Оценивая изменения полученных показателей содержания изученных компонентов гликопротеинов в зависимости от степени тяжести преэклампсии и ПН. Следует указать, что при умеренной степени преэклампсии содержание гликопротеинов возрастает незначительно по сравнению с физиологически протекающей беременностью. При преэклампсии тяжелой степени в сочетании с ПН увеличение гликопротеинов происходит значительно больше.

Изучение функциональных связей оценки относительного риска с помощью корреляционного анализа показателей анамнеза, объективного обследования и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у женщин с преэклампсией, их плодов и новорожденных детей позволило выявить ведущие факторы формирования осложнений гестации для матери, плода и новорожденного и определить критерии их ранней диагностики. У 145 беременных с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии и их новорожденных проведен анализ показателей гестационных осложнений с использованием только достоверных средних и сильных связей.

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. Так риск гипоксического поражения ЦНС у беременных 2 подгруппы превышал таковой в 1,9 раза по отношению к 1 подгруппе и в 4 раза к группе сравнения, высокий риск антенатального инфицирования, соответственно, в 1,8 и 4 раза, высокий риск ВПР плода во 2 подгруппе в 1,7 раза был выше группы сравнения. Указанные данные подтверждают нецелесообразность пролонгирования беременности при длительной с нарастанием тяжести течения ПН при преэклампсии.

По данным ретроспективного исследования, высокий риск осложнений гестации у пациенток с ПН и преэклампсии представляют: низкий социально-экономический уровень, наличие вредных привычек и профессиональных вредностей; отсутствие прегравидарной подготовки, экстрагенитальная патология, инфекционные заболевания, анемия; роды в возрасте 30 лет и более, преждевременные роды; осложнения беременности и родов. Указанные отклонения течения предыдущей беременности способствовали более частым госпитализациям женщин и вынужденной дородовой госпитализации в родильный дом, при этом обнаружены связи средней силы осложненного течения гестации с осложнениями родов, а именно аномалии родовой деятельности. При наличии вредных привычек матери большая вероятность развития хронической гипоксии плода ($r=0,32$; $p<0,05$) и задержки роста плода ($r=0,40$; $p<0,05$), что подтверждается дополнительными методами исследования (УЗИ, КТГ), кроме того были выявлены достоверные корреляционные связи со снижением массы тела при рождении ($r=0,71$) и ее несоответствия сроку гестации ($r=0,79$).

ПН и преэклампсия достоверно приводили к угрозе преждевременных родов ($r=0,93$), хронической гипоксии плода ($r=0,92$), дородовой госпитализации в родильный дом ($r=0,82$), осложнениям родов ($r=0,73$), более высокой кровопотере в родах ($r=0,96$) и осложнениям послеродового периода ($r=0,91$).

Сочетание ПН и преэклампсии у беременной женщины являлось отягощающим фактором для возникновения гестационных осложнений.

Оценивая состояние плаценты, следует указать, что выявлен относительный риск развития ПН по УЗИ при преждевременном созревании плаценты $8,500 \pm 1,050$ при ДИ 1,085-16,223, маловодии $3,488 \pm 0,784$ при ДИ 0,750-16,223 по гистологическому результату при наличии диссоциированного типа созревания ворсин $2,989 \pm 0,442$ (ДИ 1,268-6,622), фокальных некрозах эпителия ворсин $2,817 \pm 0,381$ (ДИ 1,335-5,944), ишемических инфарктах $2,742 \pm 1,109$ (ДИ 0,312-24,112) и кальцинозе $3,000 \pm 0,379$ (ДИ 1,428-6,301).

Следует указать, что при тяжелой преэклампсии в 2 раза выше относительный риск развития ПН у пациенток с заболеваниями ССС $53,217 \pm 1,051$ (ДИ 6,782-417,584), в 1,5 раза при патологии мочевыделительной системы $8,889 \pm 0,598$ (ДИ 2,752-28,712) при наличии маловодия $10,606 \pm 0,788$ (ДИ 2,261-49,744), гипоксии плода $3,988 \pm 0,568$ (ДИ 1,309-12,148), когда беременность заканчивается преждевременно $98,813 \pm 1,05$ (ДИ 12,48-782,324) при изменении в плаценте по УЗИ – ПСП $26,323 \pm 1,056$ (ДИ 3,325-208,403).

Нарушение метаболизма соединительной ткани по всем показателям в жидкостных средах представляет очень высокий относительный риск развития ПН и зависит от тяжести преэклампсии. Увеличение концентрации в сыворотке крови свободного оксипролина, влияющего на анаболические процессы, ведет к высокому относительному риску возникновения ПН, особенно при тяжести преэклампсии независимо от срока беременности. При умеренной преэклампсии наиболее высокий относительный риск развития ПН во II триместре беременности $48,750 \pm 1,181$ (ДИ 4,821-492,992), при тяжелой ПЭ в III триместре беременности $92,500 \pm 1,173$ (ДИ 3,274-922,609). В тоже время концентрация пептидносвязанного оксипролина, указывающего на катаболические процессы соединительной ткани способствуют самому высокому относительному риску при умеренной преэклампсии в III триместре $20,000 \pm 1,072$ (ДИ 2,448-163,387), а при тяжелой преэклампсии во II триместре $75,000 \pm 1,291$ (ДИ 5,972-941,842). ПН у беременных с преэклампсией, особенно тяжелой степени сопровождается деструктивно-

воспалительными процессами в основном веществе соединительной ткани на что указывает высокий относительный риск нарастания концентрации олигосвязанной фукозы до $34,286 \pm 1,078$ (ДИ 4,147-283,464) при умеренной и до $360,000 \pm 1,462$ (ДИ 20,522-6315,299) при тяжелой преэклампсии, а также белковосвязанной, соответственно, $300,000 \pm 1,202$ (ДИ 28,450-3163,425), $360,000 \pm 1,462$ (ДИ 20,522-6315,299) к моменту доношенности. Указанные изменения подтверждаются нарастанием концентрации в сыворотке крови фукозидазы при относительном высоком риске в течение беременности до $70,200 \pm 1,156$ (ДИ 7,281-676,858) при умеренной и до $300,000 \pm 1,202$ (ДИ 28,450-3163,425) при тяжелой преэклампсии и гиалуронидазы, соответственно, $37,000 \pm 1,086$ (ДИ 4,400-311,122) и $70,200 \pm 1,156$ (ДИ 7,281-676,858).

Установлен высокий риск системного воспалительного ответа по концентрации сиалогликопротеинов в сыворотке крови при ПН с ПЭ, особенно тяжелой степени. Особенно высокий относительный риск выявлен во II триместре беременности при тяжелой преэклампсии с ПН по результатам свободных сиаловых кислот до $67,500 \pm 1,295$ (ДИ 5,330-854,825).

Изучая концентрацию показателей метаболизма соединительной ткани в околоплодных водах при родоразрешении, мы установили высокий относительный риск развития ПН, особенно у рожениц с тяжелой преэклампсией. Относительный риск по концентрации свободного гидроксипролина при умеренной преэклампсии $60,750 \pm 1,099$ был в 2 раза ниже, чем при тяжелой преэклампсии $123,000 \pm 1,212$, соответственно, пептидосвязанного в 3 раза $130,500 \pm 1,135$ и $387,000 \pm 1,461$ (ДИ 22,087-6781,010), что указывает на преимущество катаболических процессов в момент родоразрешения.

По концентрации олигосвязанной и белковосвязанной фукозы выявлен высокий относительный риск ПН, особенно при тяжелой преэклампсии в 2 раза выше, чем при умеренной преэклампсии, что сопровождается нарастанием компонентов гликопротеинов в околоплодных водах у рожениц.

Высокий относительный риск ПН у рожениц с преэклампсии сопровождается деструктивно-воспалительными процессами в основном веществе соединительной ткани, что подтверждено наличием высокой концентрации в околоплодных водах фукозидазы и гиалуронидазы.

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 преэклампсии.

Изучение основных причин формирования ПН у женщин с преэклампсией подтверждено социально-экономическим, медико-биологическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, что позволило выделить наиболее показательные и значимые критерии доклинической 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 плацентарного комплекса.

Таким образом, во время беременности, протекающей на фоне преэклампсии при ПЭ 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЖ - амниотическая жидкость
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БПР – бипариетальный размер головки плода
- БСГОП - белоксвязанный гидроксипролин
- БССК - белоксвязанные сиаловые кислоты
- БСФ - белоксвязанная фукоза
- ВПР – врожденный порок развития
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВУИ – внутриутробное инфицирование
- ДИ – доверительный интервал
- ГАГ - гликозаминогликаны
- ЕЗ – эстриол
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗРП - задержка развития плода
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс резистентности
- КСК – кривая скорости кровотока
- КТГ – кардиотокографическое исследование
- МППК – маточно-плодово-плацентарное кровообращение
- НМФ – нарушение менструальной функции
- ОРВИ - острые респираторно-вирусные инфекции
- ОССК - олигосвязанные сиаловые кислоты
- ОСФ - олигосвязанная фукоза
- ПИ – пульсационный индекс
- ПЛ - плацентарный лактоген
- ПН - плацентарная недостаточность
- ПСГОП - пептидносвязанный гидроксипролин
- ПСП – преждевременное созревание плаценты

РНК – рибонуклеиновая кислота

СГОП - свободный гидроксипролин

СК - сиаловые кислоты

ССК - свободные сиаловые кислоты

ССС – сердечно-сосудистая система

ТБГ – трофобластический $\beta 1$ –гликопротеин

УЗИ - ультразвуковое исследование

УПБ – угроза прерывания беременности

УПР – угроза преждевременных родов

ФНО – фактор некроза опухоли

ХГ - хорионический гонадотропин

ЦНС – центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В.В. Классическое акушерство / В.В. Абрамченко. - СПб.: «НОРДМЕДИЗДАТ», 2008. – 880 с.
2. Авруцкая, В.В. Современные принципы ведения резус-конфликтной беременности / Авруцкая В.В., Гимбут В.С., Хлопонина А.В. // Проблемы женского здоровья. - 2015. - № 4. - С. 48-56.
3. Адамян, Л.В. Преэклампсия, эклампсия и острое нарушение мозгового кровообращения / Л.В. Адамян, Е.М. Шифман, Р.Р. Арустамян // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22, № 5. - С. 145-150.
4. Айламазян, Э.К. Акушерство: Национальное руководство / Э.К. Айламазян. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1200 с.
5. Айламазян, Э.К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты) / Э.К. Айламазян, В.О. Полякова, И.М. Кветной. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 176 с.
6. Акуленко, Л.В. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии / Л.В. Акуленко, А.В. Дзансолова, З.В. Мугадова // Проблемы репродукции. - 2017. - Т. 23, № 2. - С. 84-87.
7. Анализ факторов риска развития угрожающей асфиксии плода при беременности и в родах / С.А. Камалян, Н.Ф. Хворостухина, О.И. Бебешко [и др.] // Врач-аспирант. - 2017. - Т. 82, № 3.1. - С. 144-151.
8. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, Г.Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 5. - С. 7-12.
9. Андреева, Т.В. Нейропротективные эффекты иммобилизованного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гиалуронидазы / Т.В. Андреева, Е.И. Верещагин, Н.Н. Ермакова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, №4. – С. 405-408.

10. Анохова, Л.И. Прогнозирование плацентарной недостаточности при преждевременных родах / Л.И. Анохова, Т.Е. Белокрыницкая, Ю.Н. Смоляков // Забайкальский медицинский вестник. - 2016. - № 2. - С. 66-70.

11. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка / Н.Д.О. Гулиев, С.З.Г. Гараева, Ш.Ш.Г. Рагимова, Г.М.Г. Велиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - Т. 60, № 5. - С. 51-54.

12. Аржанова, О.Н. Особенности морфологии плацент при компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности / О.Н. Аржанова, А.В. Кузнецова // Мать и дитя: материалы VIII Российского форума. – М., 2006. – С. 134-135.

13. Афанасьев, С.С. Биохимические методы исследования гликозаминогликанов в биологических жидкостях: информационное письмо / С.С. Афанасьев, Т.О. Толстолуцкая, П.Н. Шараев. – Ижевск, 2005. – 9 с.

14. Барановская, Е.И. Гипертензия у беременных и преэклампсия / Е.И. Барановская // Медицинские новости. - 2017. - № 6 (273). - С. 4-7.

15. Безнощенко, Г.Б. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией / Е.Н. Кравченко, Е.В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т. 14, № 5. - С. 4-8.

16. Благовестова, А.П. Обоснованность единого подхода к профилактике преэклампсии и плацентарной недостаточности / А.П. Благовестова, Е.В. Дуюнова, В.К. Эрметов // Тольяттинский медицинский консилиум. - 2017. - № 5-6. - С. 11-19.

17. Боровкова, Л.В. Рациональное ведение осложнений беременности / Л.В. Боровкова. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2011. – 184 с.

18. Бурлев, В.А. Диагностическое значение определения метаболических маркеров у беременных с плацентарной недостаточностью / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, О.И. Михайлова // Мать и дитя: материалы X Всероссийского научного форума. – М., 2007. – С. 31-32.

19. Ветров, В.В. Динамический анализ причин перинатальных потерь в некоторых регионах российской федерации в 2012-2015 гг / В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Медико-социальные проблемы семьи. - 2016. - Т. 21, № 1. - С. 31-36.

20. Ветров, В.В. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе южного федерального округа россии в 2014 году / В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Проблемы женского здоровья. - 2015. - Т. 10, № 1. - С. 20-27.

21. Влияние генов энергетического обмена на метаболизм липидов при беременности, осложненной формированием синдрома задержки роста плода / С.А. Ажибеков, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова, Л.А. Пестряева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 6. - С. 9-13.

22. Влияние кровотока в венах нижних конечностей на гемодинамические процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при различной стереофункциональной организации системы "мать-плацента-плод" / Т.Л. Боташева, О.И. Рудова, Е.Б. Гудзь [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5. - С. 87.

23. Воеводин, С.М. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев // Гинекология. - 2017. - Т. 19, № 4. - С. 50-52.

24. Воронина, И.Д. Прогностическая модель расчета развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией / И.Д. Воронина, Л.В. Боровкова // Медицинский альманах. - 2017. - № 6 (51). - С. 25-27.

25. Воскресенский, С.Л. Метаболическая активность соединительной и мышечной тканей на протяжении беременности, родов и послеродового периода / С.Л. Воскресенский, М.Л. Тесакова, А.Ч. Федорков // Медицинские новости. - 2012. - № 9 (216). - С. 22-26.

26. Габитова, Н.А. Плацентарная недостаточность при гиперандрогении (новые аспекты патогенеза): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Габитова Наталья Алексеевна. – Иркутск, 2010. – 44 с.

27. Гайбуллаева, Д.Ф. Значение гипергомоцистеинемии в развитии фетоплацентарной недостаточности при преэклампсии / Д.Ф. Гайбуллаева, М.Х. Каттаходжаева // Инновационные технологии в науке нового времени: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – М., 2017. - С. 9-14.

28. Галина, Т.В. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики / Т.В. Галина, Е.А. Девятова, Ч.Г. Гагаев // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 3 (17). - С. 66-77.

29. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) / Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М. [и др.] // Проблемы репродукции. - 2017. - Т. 23, № 1. - С. 110-114.

30. Гистоморфологические особенности плаценты при преэклампсии / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, № 5. - С. 104-107.

31. Гребенкин, Б.Е. Синдром системного воспалительного ответа у пациенток с осложненным тяжелым гестозом / Б.Е. Гребенкин, В.П. Черемискин, Г.К. Садыкова // Мать и дитя: материалы X Всероссийского научного Форума. – М., 2007. – С. 54-55.

32. Гришко, Т.В. Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение осложненной преэклампсией беременности / Т.В. Гришко, Ю.А. Ермола // Концепт. - 2017. - Т. 42. - С. 133-136.

33. Девятова, Е.А. Преэклампсия - это... синдром или болезнь? / Е.А. Девятова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 3 (13). - С. 34-40.

34. Динер, Н.М. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики / Н.М. Динер, Т.В. Узлова, М.С.

Кирсанов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2016. - № 3. - С. 5-13.

35. Доброхотова, Ю.Э. Преэклампсия. выбор акушерской тактики ведения / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Макаров, Е.Ю. Лысюк // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 2. - С. 16-23.

36. Долгушина, В.Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В.Ф. Долгушина, Е.Г. Сяндюкова // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 2. - С. 12-19.

37. Долгушина, В.Ф. Преэклампсия у женщин с хронической артериальной гипертензией / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина // Мать и дитя XIV: материалы Всероссийского научного форума и V съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2013. - С. 56.

38. Елыкова, А.В. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией / А.В. Елыкова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 5. – С. 17.

39. Железова, М.Е. Влияние продолжительности родового акта на перинатальные исходы / М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, Н.Е. Яговкина // Практическая медицина. – 2017 - № 7 (108). – С. 12-17.

40. Зефирова, Т.П. Физиологическая гемодилюция во втором триместре беременности и ее роль в перинатальных исходах / Т.П. Зефирова, И.Х. Сабиров, Р.С. Замалева // Практическая медицина. – Казань, 2016. - С. 53-57.

41. Значимость и кумулятивный эффект сочетанного воздействия факторов риска развития плацентарной недостаточности у беременных женщин / М.Я. Камилова, Д.М. Рахматуллоева, М.С. Латифова, Х.Х. Косимова // Sciences of Europe. - 2017. - № 13-1 (13). - С. 65-68.

42. Ибрагимова, Х.С. Течение беременности у женщин высокой группы риска / Х.С. Ибрагимова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 7, № 6. - С. 794.

43. Информативность содержания и свойств белков-маркеров молекулярно-клеточных процессов в околоплодных водах для оценки состояния фетоплацентарного комплекса / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, А.А. Никашина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - Т. 18, № 1. - С. 10-14.

44. Использование нормобарической оксигенотерапии у беременных с плацентарной недостаточностью в зависимости от стереофункциональной организации системы "мать – плацента – плод" / Т.Л. Боташева, С.П. Крюков, Е.М. Александрова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 6. - С. 7.

45. Исходы гестации у женщин с плацентарной недостаточностью на фоне эссенциальной артериальной гипертензии / Т.В. Сушенцова, Э.Р. Фазлеева, Ф.К. Тетелютина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6-0. - С. 114.

46. Камилова, М.Я. Медицинские и социальные факторы развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в современных условиях Таджикистана / М.Я. Камилова, Д.М. Рахматуллоева, Ф.Р. Ишан-Ходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 6. - С. 26-30.

47. Камилова, М.Я. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с варикозной болезнью / М.Я. Камилова, Ш.С. Касимова // Вестник Авиценны. - 2016. - № 3 (68). - С. 47-51.

48. Клинико-anamнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор) / Н.Ю. Каткова, О.И. Бодрикова, И.М. Безрукова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - № 26. - С. 12-17.

49. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом / В.А. Петрухин, Л.С. Логутова, Н.В. Шидловская [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 37. - С. 70-78.

50. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак, А.Д. Макацария, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - Т. 8, № 2. - С. 69-78.

51. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания / О.В. Макаров, С.Б. Керчелаева, М.В. Бурденко, А.А. Тамразян // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - Т. 12, № 4. - С. 4-7.

52. Кох, Л.И. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин истмико-цервикальной недостаточности / Л.И. Кох, Л.П. Назаренко, Ж.В. Цуканова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. – Т. LVIII, № 4. – С. 45-49.

53. Кохно, Н.И. Комплексная витаминoproфилактика врожденных пороков и патологии беременности / Н.И. Кохно, Н.В. Холмс // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 2. - С. 56-67.

54. Кочерова, В.В. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Российский педиатрический журнал. - 2015. - Т. 18, № 2. - С. 36-42.

55. Краснопольский, В.И. Формирование и патология плаценты / В.И. Краснопольский. – М.: Медицина, 2007. – 107 с.

56. Кудинова, Е.Г. Профилактика акушерских осложнений / Е.Г. Кудинова // РМЖ. - 2017. - Т. 25, № 26. - С. 1952-1957.

57. Кукарская, И.И. Региональные аспекты мертворождаемости в Тюменской области в 2014 году / И.И. Кукарская, Т.А. Ербактанова // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - Т. 16, № 3 (83). - С. 105-109.

58. Леваков, С.А. Эффективная профилактика преэклампсии / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова // Наука и Мир. - 2016. - Т. 1, № 7 (35). - С. 97-99.

59. Липатов, И.С. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.И. Линева // *Акушерство и гинекология*. - 2017. - № 9. - С. 64-71.

60. Ляличкина, Н.А. Влияние инфекции на гемодинамические показатели системы «мать-плацента-плод» у беременных с плацентарной недостаточностью / Н.А. Ляличкина, Л.П. Пешев, Г.В. Фоминова // *Современные проблемы науки и образования*. - 2013. - № 1. - С. 6.

61. Магомедова, Ш.М. Варианты экспериментального моделирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / Ш.М. Магомедова, А.В. Мурашко // *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. - 2012. - № 1. - С. 66-71.

62. Майсина, А.И. Патоморфологические особенности плацент при преэклампсии средней тяжести и тяжелой / А.И. Майсина, Л.В. Кулида, Е.В. Смирнова // *Современные проблемы науки и образования*. - 2015. - № 3. - С. 151.

63. Маланина, Е.Н. Допплерометрические маркеры преэклампсии как проявления синдрома интраабдоминальной компрессии и кардиоваскулярной дезадаптации / Е.Н. Маланина // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2013. – № 1-2. – С. 96-101.

64. Малофеева, А.А. Течение преэклампсии у беременных на фоне хронической артериальной гипертензии / А.А. Малофеева, С.Ю. Шабалин // В сборнике: *Молодёжь XXI века: шаг в будущее материалы XVIII региональной научно-практической конференции*. – М., 2017. - С. 680-681.

65. Марочко, Т.Ю. Факторы риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Т.Ю. Марочко, М.Н. Сурина, Д.К. Селезнева // *Фундаментальная и клиническая медицина*. - 2017. - Т. 2, № 3. - С. 42-45.

66. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г.В. Хлестова, А.О. Карапетян, М.Н. Шакая [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 6. - С. 41-47.

67. Медведев, Б.И. Возможности профилактики преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сяндюкова, С.Л. Сашенков // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 2. - С. 83.

68. Медведев, Б.И. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сяндюкова, С.Л. Сашенков // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15, № 1. - С. 4-8.

69. Медведев, Б.И. Эритропоэтин сыворотки крови и его плацентарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией / Б.И. Медведев, Е.Г. Сяндюкова, С.Л. Сашенков // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 10. - С. 47-53.

70. Милованов, А.П. Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности / А.П. Милованов, Л.М. Ерофеева, Н.В. Александрович // Морфология. - 2012. - Т. 142, № 5. - С. 64-67.

71. Мирошина, Е.Д. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) / Е.Д. Мирошина, Н.В. Тютюнник, Н.В. Храмченко // Проблемы репродукции. - 2017. - Т. 23, № 1. - С. 96-102.

72. Мурашко, А.В. Лабораторные модели плацентарной недостаточности и преэклампсии / А.В. Мурашко, Ш.М. Магомедова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - Т. 12, № 4. - С. 38-41.

73. Мурашко, Л.Е. Роль эндотелия в патогенезе гипертензии при беременности / Л.Е. Мурашко, И.В. Тумбаев, О.Н. Ткачева // Проблемы беременности. - 2006. - № 11. - С. 49-54.

74. Мысовская, Ю.С. Предикторы развития задержки роста плода / Ю.С. Мысовская // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 7, № 5. - С. 697.

75. Нагайцева, Е.А. Анализ частоты возникновения плацентарной недостаточности по данным ультразвукового исследования у пациенток после эхо и у женщин со спонтанно наступившей беременностью / Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 117-126.

76. Нагайцева, Е.А. Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности / Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2017. - № 1. - С. 25-38.

77. Назаренко, Л.Г. Недифференцированная соединительнотканная дисплазия – независимый и значимый фактор риска развития тяжелых форм позднего гестоза / Л.Г. Назаренко, О.Л. Савон // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 149.

78. Николаева, А.Е. Преэклампсия. возможности прогнозирования / А.Е. Николаева, И.А. Кайка, Е.Ю. Юабова // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2017. - № 1. - С. 8-11.

79. Новаковская, Я.Ф. Анализ причин и исходов ранних преждевременных родов / Я.Ф. Новаковская // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - Т. 4, № 5. - С. 447.

80. Обзор исследовательских трендов психологических составляющих рисков невынашиваемости беременности / Н.В. Басалаев, Т.Г. Гадельшина, С.П. Иванова, Т.В. Саприна // Научно-педагогическое обозрение. - 2017. - № 2 (16). - С. 21-30.

81. Олемпиева, Е.В. Изменение компонентов межклеточного матрикса при гипертонической болезни у беременных и небеременных женщин / Е.В. Олемпиева // Terra Medica. – 2013. – № 4. – С. 16-19.

82. Оломпиева, Т.М. Преэклампсия. возможности профилактики / Т.М. Оломпиева, А.А. Олина // Два сердца как одно: материалы конференции. – Пермь, 2015. - С. 107-110.

83. Омеляненко, Н.П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / Н.П. Омеляненко, Л.И. Слуцкий. - М., 2010. – Т. 2. - 600 с.

84. Оразмурадов, Л.Л. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы: информационное письмо / Л.Л. Оразмурадов, С.В. Апресян. – М.: StatusPraesens, 2009. – 32 с.

85. Особенности течения беременности и родов у женщин с оперированной маткой / В.Б. Цхай, О.А. Мартыненко, Е.А. Штох [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2013. - Т. 11, № 1. - С. 136-141.

86. Оценка уровня фетального гемоглобина в качестве предиктора патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. - 2017. - № 1-2. - С. 35-38.

87. Павлова, Т.В. Патоморфологические особенности системы мать-плацента-плод при диффузном токсическом зобе / Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин // Архив патологии. - 2015. - Т. 77, № 5. - С. 14-17.

88. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.И. Линева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 9. - С. 64-71.

89. Патоморфологические особенности плацент и плацентарного ложа матки при преэклампсии / Л.И. Герасимова, Э.Н. Васильева, Н.К. Корнилова, Т.Г. Денисова // Здравоохранение Чувашии. - 2014. - № 2 (38). - С. 35-39.

90. Перинатальные аспекты внутриутробных инфекций / В.В. Рыжков, А.В. Копылов, Е.Н. Колтунов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 4. - С. 33-36.

91. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, И.А. Федюнина, Ю.Ю. Попова // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 4. - С. 36-43.

92. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А.Н. Стрижаков, М.М. Мирющенко, И.В. Игнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 7. - С. 34-44.

93. Проданова, Е.В. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью / Е.В. Проданова, И.Е. Рогожина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - Т. 11, № 2. - С. 79-82.

94. Профилактика гестационных осложнений при ожирении и метаболическом синдроме у беременных / И.В. Савельева, С.В. Баринов, Т.И. Долгих [и др.] // Сборник научных трудов SWorld. - 2012. - Т. 27, № 2. - С. 33-38.

95. Путилова, Н.В. Оценка системы гемостаза у беременных с плацентарной недостаточностью и их новорожденных / Н.В. Путилова, Э.А. Нестерова, Л.А. Пестряева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 1. - С. 9-13.

96. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: «МедиаСфера», 2002. - 312 с.

97. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии / В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович, Е.В. Сурвилло, О.В. Черепенко // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 3. - С. 4-8.

98. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности / О.В. Макаров, П.В. Козлов, П.А. Кузнецов [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2014. - № 4. - С. 34-37.

99. Роль соматических заболеваний в реализации неблагоприятных исходов и осложнений беременности, ассоциированных с протромботическим состоянием системы гемостаза / Л.О. Бузын, Г.Г. Кетова,

В.Ф. Долгушина, С.Л. Черных // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2015. - № 4 (64). - С. 76-81.

100. Роль сонного апноэ в развитии преэклампсии / В.В. Романова, В.К. Горшинова, Р.Г. Шмаков, Е.М. Шифман // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4-2. - С. 4-9.

101. Савельева, Г.М. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология/ Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 880 с.

102. Сажина, Т.В. Морфологические и иммуногистохимические особенности терминальных ворсин плацент при физиологической и осложненной гестозом / Т.В. Сажина, Ю.И. Склянов, Т.А. Агеева // Морфология. – 2008. – Т. 134, № 6. – С. 55-58.

103. Смирнова, Т.Л. Допплерометрические показатели кровотока при плацентарной недостаточности / Т.Л. Смирнова, Г.Л. Драндров // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. - 2011. - № 2-1. - С. 150-153.

104. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. - 2013. - Т. 13, № 1. - С. 90-95.

105. Тесакова, М.Л. Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 2 (32). – С. 96-102.

106. Течение беременности у женщин с варикозной болезнью / М.М. Маризоева, О. Неъматзода, Д.Д. Султанов [и др.] // Вестник Авиценны. - 2017. - Т. 19, № 2. - С. 142-146.

107. Тоирова, М.А. Влияние инфекции на гемодинамические показатели системы «мать - плацента - плод» у беременных с плацентарной

недостаточностью / М.А. Тоирова // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 62, № 1. - С. 30-36.

108. Туманова, У.Н. Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы) / У.Н. Туманова, А.И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2017. - № 8-1. - С. 78-82.

109. Турашев, А.Д. Влияние гликозидазных и гликозаминогликановых производных на ишемическое повреждение микроциркуляции / А.Д. Турашев, А.А. Федорович, Е.Г. Тищенко // Технологии живых систем. – 2011. – Т. 8, № 5. – С. 29-42.

110. Ультразвуковые диагностические критерии критического состояния плода / М.А. Карданова, И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков [и др.] // Доктор.Ру. - 2017. - № 7 (136). - С. 38-42.

111. Факторы риска очень ранних преждевременных родов / Н.В. Батырева, С.С. Сеницына, Е.Н. Кравченко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. - 2018. - № 1. - С. 57-61.

112. Факторы риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Т.Ю. Марочко, М.Н. Сурина, Д.К. Селезнева, С.Ю. Хапачева // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2017. - Т. 2, № 3. - С. 42-45.

113. Федорков, А.Ч. Метаболическая активность соединительной ткани во время беременности / А.Ч. Федорков, С.Л. Воскресенский // Мать и дитя: материалы X Всероссийского научного форума. – М., 2007. – С. 274-275.

114. Фёдорова, Т.А. Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности, обусловленном антифосфолипидным синдромом / Т.А. Фёдорова // Медицинский совет. - 2012. - № 7. - С. 68-74.

115. Филлипов, О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филлипов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.

116. Характеристика транскриптома плацентарной ткани у женщин с физиологической беременностью и преэклампсией / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Н.И. Ершов [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). - 2014. - Т. 6, № 2 (21). - С. 77-90.

117. Хлестова, Г.В. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г.В. Хлестова, А.О. Карапетян, М.Н. Шакая // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 6. - С. 41-47.

118. Хусаинова, Ю.П. Исход беременности и родов при внутриутробных пневмониях у плода / Ю.П. Хусаинова, Т.Л. Садретдинова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 7, № 6. - С. 793.

119. Цхай, В.Б. Перинатальное акушерство / В.Б. Цхай. – Ростов н/Д, 2007. – 512 с.

120. Цыпкун, В.А. Особенности течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного у беременных с универсальной диабетической ангиопатией / В.А. Цыпкун // Здоровье женщины. - 2012. - № 7 (73). - С. 111.

121. Черепанова, Н.А. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин / Н.А. Черепанова, Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева // Практическая медицина. - 2016. - № 1 (93). - С. 63-67.

122. Чехонацкая, М.Л. Особенности психоэмоционального статуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью / М.Л. Чехонацкая, Е.В. Чернышкова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8, № 2. - С. 541-547.

123. Чистякова, Г.Н. К вопросу о поиске иммунологических критериев развития гестоза / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 75-77.

124. Шамхалова, И.А. маточный кровоток и плацентарный протеин у беременных с плацентарной дисфункцией / И.А. Шамхалова // Int. Sci. Rev. - 2017. - № 3 (34). - С. 74-76.

125. Щеголев, А.И. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии / А.И. Щеголев, В.М. Ляпин // Архив патологии. - 2016. - Т. 78, № 1. - С. 13-18.

126. Юлдашева, Ш.Ф. Анализ состояния системы гемостаза и клинико-anamнестических данных у беременных с плацентарной недостаточностью / Ш.Ф. Юлдашева // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 63, № 2.2. - С. 305-310.

127. Abou Neel, E.A. Collagen – emerging Collagen based therapies hit the patient / E.A. Abou Neel, L. Bozec, J.C. Knowles // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2013. – Vol. 65, № 4. – P. 429-456.

128. Absolute and relative quantification of placenta-specific micrnas in maternal circulation with placental insufficiency-related complications / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, J. Doucha [et al.] // J. Mol. Diagn. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 160-7.

129. Adama Van Scheltema, P.N. Biochemical composition of fluids for amnionfusion during fetoscopy / P.N. Adama Van Scheltema, P.S. In't Anker // Gynecol. Obstet. Investig. – 2008. – Vol. 66, № 4. – P. 227-230.

130. An immunologic basis for placental insufficiency in fetal growth restriction / L.G. Greer, M.S. Ziadie, B.M. Casey [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2012. – Vol. 29, № 7. – P. 533-8.

131. Anim-Nyame, N. Biochemical markers of maternal bone turnover are elevated in pre-eclampsia / N. Anim-Nyame, S.R. Sooranna // Brit. J. Obstetr. Gynaecol. – 2001. – Vol. 108, № 3. – P. 258-263.

132. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia / S. Triunfo, F. Crovetto, F. Crispi [et al.] // Placenta. – 2016. – Vol. 42. – P. 44-50.

133. Bandtlow, C.E. Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins / C.E. Bandtlow, D.R. Zimmerman // Physiol. Rev. – 2000. – Vol. 80, № 4. – P. 1267-1290.

134. Bartha, J.L. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia / J.L. Bartha, R. Romero-Carmona, M. Escobar-Llompart // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – Vol. 108, № 12. – P. 1272-1277.

135. Carbillon, L. Preeclampsia, placental insufficiency, autism, and antiphospholipid antibodies / L. Carbillon, E. Lachassinne, A. Mekinian // *JAMA Pediatrics.* – 2015. – Vol. 169, № 6. – P. 605-6.

136. Claas, M.J. Maternal characteristics of a cohort of preterm infants with a birth weight ≤ 750 g without major structural anomalies and chromosomal abnormalities / M.J. Claas, L.S. de Vries, H.W. Bruinse // *Am. J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 28, № 5. – P. 367-76.

137. Conrad, K.P. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? / K.P. Conrad, J.M. Davison // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 10. – P. F1121-F1135.

138. Diehl, C.L. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire / C.L. Diehl, B.C. Brost, M.C. Hogan // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – 2008. – P. e11-e13.

139. Dobberstein, R.C. Archaeological collagen: why worry about collagen diagenesis? / R.C. Dobberstein, S. Ritz-Timme, M.J. Collins // *Archaeol. Anthropolog. Sci.* – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 31-42.

140. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? / S. de Jong, T. Itinteang, A.H. Withers [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2016. – Vol. 308, № 4. – P. 219-27.

141. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset / J. Nodler, S.R. Moolamalla, E.M. Ledger [et al.] // *BMC Pregn. Childbirth.* – 2009. – № 9. – P. 11.

142. Eric, A. Preeclampsia / A. Eric, P. Steegers, P. von Dadelszen // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 631-644.

143. Ernest, J.M. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management / J.M. Ernest, P.B. Marshburn, W.H. Kutteh // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 522-39.

144. Espinoza, J. Pre-eclampsia: a maternal manifestation of a fetal adaptive response? / J. Espinoza, A.F. Espinoza // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 367-70.

145. Fedynchuk, G.V. Peculiarities of the course of pregnancy, the implications of delivery in women with preeclampsia in the conditions of natural iodine deficiency / G.V. Fedynchuk, V.A. Maliar // *Lik. Sprava.* – 2015. – № 1-2. – P. 22-6.

146. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction / K. Melchiorre, K. Leslie, F. Prefumo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 524-9.

147. Galewska, Z. EPH- gestosis (preeclampsia)-induced decrease of gelatinase activity may promote an accumulation of collagen in the umbilical cord artery / Z. Galewska, E. Bankowski, L. Romanowicz // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000. – Vol. 88, № 2. – P. 189-195.

148. Galewska, Z. Preeclampsia-associated decrease of potential collagenolytic and gelatinolytic activities in the wall of the umbilical cord / Z. Galewska, L. Romanowicz // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 34, № 1. – P. 34-36.

149. Gogiel, T. Proteoglycans of whartons jelly / T. Gogiel, E. Bankowski, S. Jaworski // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 35, № 10. – P. 1461-1469.

150. Hjelm, A.M. Changes of the uterine proteoglycan distribution at term pregnancy and during labor / A.M. Hjelm, K. Barchan, A. Malmstrom // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 146-151.

151. Hyperreactio luteinalis: timely diagnosis minimizes the risk of oophorectomy and alerts clinicians to the associated risk of placental insufficiency

/ P. Cavoretto, V. Giorgione, C. Sigismondi [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 176. – P. 10-6.

152. Junek, T. Preeclampsia associated alterations of the elastic fibre system in umbilical cord vessels / T. Junek, O. Baum, H. Lauter // *Anat. Embryol.* – 2000. – Vol. 201, № 4. – P. 0291-0303.

153. Kaufman, MR AMPK and Placental Progenitor Cells / M.R. Kaufman, T.L. Brown // *EXS.* – 2016. – Vol. 107. – P. 73-79.

154. Kazuyuki, S. Recent advances in study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans / S. Kazuyuki, K. Hiroshi // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2000. – Vol. 10, № 5. – P. 518-527.

155. Koga, T. The fetal cardiac isovolumetric contraction time in normal pregnancy and in pregnancy with placental vascular disease: the first clinical report using a new ultrasound technique / T. Koga, N. Athayde, B. Trudinger // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – Vol. 108, № 2. – P. 179-186.

156. Liu, L.Y. Integrating multiple «Omics» analyses identifies serological protein biomarkers for preeclampsia / L.Y. Liu, D.K. Stevenson // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 236.

157. Lynch, A.M. Dysregulated complement activation as a common pathway of injury in preeclampsia and other pregnancy complications / A.M. Lynch, J.E. Salmon // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 561-7.

158. MacDermott, R.I.J. The hydroxyproline content of amnion and prelabour rupture of the membranes / R.I.J. MacDermott, C.R. Landon // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000. – Vol. 92, № 2. – P. 217-221.

159. Magnetic resonance imaging-estimated placental perfusion in fetal growth assessment / S. Sohlberg, A. Mulic-Lutvica, M. Olovsson [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 700-5.

160. Morgan, T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review / T.K. Morgan // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 258-66.

161. Nizyaeva, N.V. Ultrastructure features of placenta villi in cases of preeclampsia / N.V. Nizyaeva, T.V. Sukhacheva, G.V. Kulikova // *Virchows Archiv.* - 2016. - Vol. 469, № S1. - P. S184-S185.

162. Number of episodes of reduced fetal movement at term: association with adverse perinatal outcome / C. Scala, A. Bhide, A. Familiari [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 5. – P. 678.

163. Orczyk-Pawilowicz, M. Lectin-based analysis of fucose and sialic acid expressions on human amniotic iga during normal prednancy / M. Orczyk-Pawilowicz, I. Katnik-Prastowska // *Glycoconjugate Journal.* – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 599-608.

164. Orczyk-Pawisowicz, M. Alterations of N-glycan branching and expression of sialic acid on amniotic fluid alpha-1-acid glycoprotein derived from second and third trimesters of normal and prolongd pregnancies / M. Orczyk-Pawisowicz, I. Kitnik-Prastowska, L. Hirnle // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 367, № 1-2. – P. 86-92.

165. Pavlov, K.A. Placental villi morphometry in preeclampsia / K.A. Pavlov, E.A. Dubova, R.G. Shmakov // *Virchows Archiv.* – 2012. – Vol. 461, № S1. – P. 218.

166. Pavlov, K.A. The role of placental notch signaling pathway disturbances in preeclampsia / K.A. Pavlov, E.A. Dubova // *Virchows Archiv.* – 2013. – Vol. 463, № 2. – P. 119.

167. Piccini, M. Control of cytokine profile during pregnancy / M. Piccini // *Book of abetracts VI-th European Congress of Reproductive Immunology.* – Moscow, 2008. – P. 22-23.

168. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia / G.J. Burton, H.W. Yung, T. Cindrova-Davies, D.S. Charnock-Jones // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, Suppl. A. – P. S43-8.

169. Placental Growth Factor Administration Abolishes Placental Ischemia-Induced Hypertension / F.T. Spradley, A.Y. Tan, W.S. Joo [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 740-7.

170. Placental lesions of vascular insufficiency are associated with anti-angiogenic state in women with preeclampsia / K. Baltajian, J.L. Hecht, J.B. Wenger [et al.] // Hypertens. Pregn. – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 427-39.

171. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction / M.C. Moran, C. Mulcahy, G. Zombori [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 195. – P. 12-7.

172. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay / C.K. Walker, P. Krakowiak, A. Baker [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2015. – Vol. 169, № 2. – P. 154-62.

173. Recessive congenital methemoglobinemia due to NADH-cytochrome b5 reductase deficiency associated with recurrent early pregnancy loss (REPL) in an Indian family / P. Kedar, P. Warang, K. Ghosh, R. Colah // Ann. Hematol. – 2012. – Vol. 91, № 12. – P. 1985-6.

174. Saar, P. Connective tissue diseases and pregnancy / P. Saar, W. Hermann, U. Muller-Ladner // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, Suppl. 3. – P. 30.

175. Searching for a common mechanism for placenta-mediated pregnancy complications and cardiovascular disease: role of lipoprotein(a) / I. Romagnuolo, E. Sticchi, M. Attanasio [et al.] // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 105, № 5. – P. 1287-1293.

176. Shchegolev, A.I Vascularisation of the placental villi at early- and late-onset preeclampsia / A.I. Shchegolev, V.M. Lyapin, R.G. Shmakov // Virchows Archiv. - 2016. - Vol. 469, № S1. – P. S184.

177. Steiner, H. Doppler ultrasound in obstetrics / H. Steiner, I. Haberlehner, T.Jaeger // Ultrasch. Med. – 2012. – Bd. 33, № 2. – S. 122-31.

178. Stubirov, I.K. Influence of maternal hemoconcentration on fetal development / T.P. Zefirova, M.E. Zhelezova, I.K. Stubirov // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2015. - № 2. - P. 2845-2849.

179. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency / R.K. Morris, T.J. Selman, M. Verma [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 152, № 1. – P. 3-12.

180. Trapani Jr., A. Transdermal nitroglycerin in patients with severe pre-eclampsia with placental insufficiency: effect on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery resistance indices / A. Trapani Jr., L.F. Goncalves, M.M. Pires // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 389-94.

181. Trifonova, E.A. Analysis of the placental tissue transcriptome of normal and preeclampsia complicated pregnancies / E.A. Trifonova, T.V. Gabidulina, N.I. Ershov // Acta Natur. – 2014. – Vol. 6, № 2 (21). – P. 71-83.

182. Tziotis, J. Adhesion molecules expression in placental bed of pregnancies with pre-eclampsia / J. Tziotis, A. Malamitsi-Puchner // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 197-202.

183. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia / S. Verlohren, K. Melchiorre, A. Khalil, B. Thilaganathan // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 293-8.

184. Van Wijk, M.J. Endothelial function in myometrial resistance arteries of normal pregnant with syncytiotrophoblast microvillous membranes / M.J. Van Wijk, K. Boer // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2001. – Vol. 108, № 9. – P. 967-973.

185. Vasculoplacental complications in pregnant women with HIV infection: a case-control study / G. Canlorbe, S. Matheron, L. Mandelbrot [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 213, № 2. – P. 241.

186. Walker, C.K. Preeclampsia, placental insufficiency, autism, and antiphospholipid antibodies-reply / C.K. Walker, P. Ashwood, I. Hertz-Picciotto // JAMA Pediatrics. – 2015. – Vol. 169, № 6. – P. 606-7.