

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Ижевская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛАГУТКО НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПОТОНИИ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Ижевск, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Дисплазия соединительной ткани, как конституциональная основа артериальной гипотонии	11
1.2. Особенности течения беременности, родов при артериальной гипотонии и соединительнотканной дисплазии	15
1.3. Современные этиопатогенетические аспекты плацентарной недостаточности родильниц с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	20
1.4. Состояние плода и новорожденного у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Дизайн исследования	28
2.2. Клиническая характеристика обследованных беременных	31
2.3. Методы исследования	38
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	44
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ	44
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СОМАТИЧЕСКОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	51
4.1. Особенности состояния соматического здоровья у беременных с артериальной гипотонией и соединительнотканной дисплазией.	51
4.2. Особенности течения беременности на фоне усовершенствованной тактики ведения беременности и родов	59
4.3. Особенности течения родов и послеродового периода при применении усовершенствованной тактики ведения беременности и родов	66
4.4. Особенности состояния плода у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	74

ГЛАВА 5. ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	82
ГЛАВА 6. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТАХ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН	92
6.1. Результаты ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса	92
6.2. Макроморфологические изменения в плаценте у родильниц с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	94
6.3. Микроморфологическая характеристика строения плаценты у обследуемых родильниц	96
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	103
7.1 Состояние новорожденного у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности и родов	103
7.2 Прогностические критерии ведущих синдромов плацентарной недостаточности у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	156
ПРИЛОЖЕНИЕ	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Плацентарная недостаточность (ПН) в современном акушерстве остается ведущей причиной перинатальной заболеваемости до 738 – 802 ‰ и до 40 % в структуре перинатальных потерь. Частота встречаемости по данным ряда авторов имеет большие колебания от 3-4% до 45 % и имеет тенденцию к росту (Е.М.Савельева и соавторы, 2005; В.Н.Серов, 2005; Е.В. Проданова и соавторы, 2011). Основными патофизиологическими механизмами её формирования признаны ишемия плаценты и эндотелиальная генерализованная дисфункция, приводящая к снижению перфузии органов, повышению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам и уменьшению кислородной емкости крови плода (Д.Н.Соколов, 2007; Г.Т.Сухих и соавторы, 2008; С.Р.Гасанова, 2011). Актуальность выбранной темы обусловлена также высокой частотой соединительнотканной дисплазии от 33% до 61% и артериальной гипотонии от 6,2% до 44,2% у беременных (Я.В. Мусаева, 2006; О.В. Козина, 2008; Т.И. Кадурина, 2009; Н.В.Никифорова и соавторы, 2011). Артериальная гипотония сопровождается уменьшением ударного и минутного объема, увеличением или снижением резистентности сосудистого русла, приводящих к замедлению поступления крови в межворсинчатое пространство, недостаточности маточно-плацентарно-плодового кровотока, развитию страдания плода (Н.П. Омеляненко, 2010; Т.Ю. Пестрикова, 2012). Нарушения синтеза коллагена, метаболизма гликопротеинов и гексозаминов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани ведет к активации системного воспалительного ответа, изменениям маточно-плацентарно-плодового кровообращения, страданию плода, снижению адаптационных возможностей новорожденного (Н.Е. Кан, 2014). Артериальная гипотония и недифференцированная дисплазия соединительной ткани, в отдельности приводят к угрозе прерывания беременности, преэклампсии, аномалиям родовой деятельности, послеродовым заболеваниям. (М.И. Кесова, 2012, Ю.Н.Бадриева, 2015)

В доступной нам литературе мы не встретили результатов исследования оценки течения периода гестации, состояния плода и новорожденного у женщин при сочетании артериальной гипотонии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Изучение состояния соматического и репродуктивного здоровья, нарушения плацентарного комплекса, показателей биополимеров соединительной ткани позволит снизить акушерские осложнения и улучшить исходы для матери и плода.

Особую актуальность для ранней диагностики ПН приобретает изучение особенностей обмена в жидкостных средах и плацентарной ткани у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Своевременная коррекция выявленных нарушений при усовершенствованной тактике ведения беременности и родов позволит улучшить исходы для матери и плода.

Степень научной разработанности исследования

Результаты научных исследований и данные клинических наблюдений указывают на мультифакторную этиологию ПН, однако нередко сложно выявить ведущий компонент, способствующий возникновению ПН. Учеными в мире и РФ показано, что важное место в развитии ПН отводится нарушениям метаболизма соединительной ткани и наличию заболеваний сосудов у беременных. Единичные исследования посвящены отрицательному влиянию артериальной гипотонии или соединительнотканной дисплазии в отдельности на течение гестации, состояние плода и новорожденного. До настоящего времени не было работ, посвященных изучению факторов нарушения синтеза коллагена, участвующих в развитии ПН у беременных с АГ на фоне НДСТ.

Понимание механизмов развития ПН у беременных с нарушениями метаболизма соединительной ткани при артериальной гипотонии и использование усовершенствованной тактики ведения беременности и родов

с целью профилактики данных нарушений позволит улучшить показатели качества медицинской помощи, снизить репродуктивные потери.

В клинической практике нет четко обоснованного алгоритма по подготовке их к беременности и обследованию беременных с указанной патологией, а так же ведения беременности и родов.

Проведенное исследование позволило разработать и научно обосновать алгоритм ведения беременных с АГ и НДСТ с применением усовершенствованной тактики ведения беременности и родов, повысить медицинскую эффективность по снижению формирования ПН, исходов для матери и плода.

Цель: улучшить акушерские и перинатальные исходы у женщин с артериальной гипотонией в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность соединительнотканной дисплазии и АГ у беременных Удмуртской Республики.

2. Выявить особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного у женщин с артериальной гипотонией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

3. Изучить метаболические изменения соединительной ткани в жидкостных средах и плацентарной ткани у женщин с указанной патологией и установить их роль в диагностике хронической плацентарной недостаточности.

4. Выявить особенности морфофункционального состояния фетоплацентарной системы у женщин с артериальной гипотонией в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

5. Усовершенствовать тактику ведения беременных и родов у женщин с артериальной гипотонией в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, с учетом выявленных биохимических маркеров.

6. Оценить клиническую эффективность усовершенствованной тактики ведения беременности и родов.

Научная новизна. Разработана научная идея, обогащающая концепцию обследования, подготовки к беременности и реабилитации беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне артериальной гипотонии и соединительнотканной дисплазии. Впервые изучена распространенность соединительнотканной дисплазии, в сочетании с АГ на уровне региона. При активном наблюдении периода гестации и развития плода впервые показана высокая частота анемии и тромбоцитопении, повышение систолического со второго триместра и диастолического артериального давления с третьего триместра беременности, наличие высокой частоты рвоты беременных, нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока и хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов, задержки развития плода. Выявлены гемодинамические изменения в плаценте и макро- и микроморфологические маркеры хронической плацентарной недостаточности. Впервые определены особенности метаболических процессов соединительной ткани по оценке показателей ее биополимеров у беременных с артериальной гипотонией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани с целью ранней диагностики плацентарной недостаточности. Впервые разработаны прогностические критерии прогрессирования плацентарной недостаточности у беременных с указанной сочетанной патологией на основании увеличения концентрации свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности в сыворотке крови и снижения выведения их с мочой, указывающих на активацию катаболических процессов и распада коллагена или наличие компенсаторных функций плаценты, с целью выработки дифференцированной тактики ведения родов.

Расширены представления о патогенезе плацентарной недостаточности, определены клинико-метаболические (лабораторные, ультразвуковые, морфологические) характеристики ранней плацентарной

недостаточности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипотонией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Рост частоты соединительнотканной дисплазии и артериальной гипотонии, высокая распространенность у беременных города Ижевска и северных районов республики оказывает отрицательное влияние на течение гестации, ее исходы для матери и плода.

2. Увеличение концентрации свободного гидроксипролина, коллагенолитической активности и суммарного коллагена, уменьшение нейтрально-соле-растворимого и цитраторастворимого коллагена ($p < 0,001$), указывает на повышение катаболических процессов, распад коллагена и может использоваться как маркер плацентарной недостаточности.

3. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у женщин с указанной сочетанной патологией способствует снижению частоты осложнений беременности, в том числе плацентарной недостаточности на 68,4%, преждевременных родов в 5 раз, патологии родов и послеродового периода в 1,5 раза, гипоксического поражения ЦНС плода в 8 раз, частоты заболеваний новорожденных в 3 раза ($p < 0,001$), за счет увеличения концентрации нейтрально-соле-растворимого и цитраторастворимого коллагена, являющихся маркером молодого коллагена и указывает на активацию анаболических процессов, восстановление компенсаторных возможностей плаценты.

Практическая значимость работы. По результатам проведенного исследования выявлены высокий уровень распространенности соединительнотканной дисплазии и ее сочетания с артериальной гипотонией, ведущих к росту осложнений беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного. На основании изменения содержания биополимеров соединительной ткани показана ранняя диагностика плацентарной недостаточности. Усовершенствованная тактика ведения беременности и родов у женщин с АГ и НДСТ позволила снизить процент

соматической патологии, анемий и тромбоцитопений в 2 раза и осложнений беременности, в том числе ПН у 68,4% беременных, преждевременных родов в 5 раз, осложнений родов и послеродового периода в 1,5 раза, в 8 раз снизить высокий риск возникновения гипоксического поражения ЦНС плода и в 3 раза частоту заболеваний ребенка в постнатальном периоде.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу лечебно-профилактических организаций Удмуртской республики: Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Городская поликлиника №2 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики».

Материалы исследования использованы в учебно-методическом процессе кафедр акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Публикации. Всего опубликовано 13 научных работ по теме диссертации, из них 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации, 1 патент регистрационный №2016152622 от 29.12.2016. – Москва, 2016.

Апробация работы. Результаты исследования и основные положения, раскрывающие цель и задачи диссертации, представлены и обсуждались на врачебной конференции родильного дома №6, III межрегиональной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2013, 2016); XV, XVI, XVII межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2015, 2016, 2017); конференциях Удмуртской Республиканской общественной организации «Ассоциация

акушеров-гинекологов» (Ижевск, 2015-2017); IX, XI международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2015, 2017); IX, X Общероссийской научно-практической конференции «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016, 2017); IV Общероссийском конгрессе «Уральские чтения» (Екатеринбург, 2017).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, детских болезней с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, кафедры акушерства и гинекологии, общественного здоровья, экономики и управления здравоохранения (протокол №3 от 21.06.2018)

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 листах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, 5 приложений. Список литературы представлен 179 авторами (141 отечественными и 39 иностранными авторами). Работа иллюстрирована 23 таблицами, 37 рисунками.

Личный вклад автора

Весь период обследования и лечения беременные, роженицы и родильницы находились под наблюдением автора. Комплекс клинико-лабораторных исследований, а также 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

1.1. Дисплазия соединительной ткани, как конституциональная основа артериальной гипотонии

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – группа нарушений соединительной ткани с генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением. Признаки недифференцированной ДСТ (НДСТ) относятся к генетически гетерогенной группе [2, 46, 93, 97, 93, 121, 69, 34, 154,177].

В основе изменений структуры и функции соединительной ткани лежат молекулярно-генетические и онтогенетические механизмы, связанные с нарушением синтеза коллагена, его биодegradации, и недостатком разнообразных кофакторов, ферментов, способствующих образованию поперечно-ковалентных связей для стабилизации структур из коллагена [61, 9, 12, 48, 98,159,178].

Коллаген представляет 25-30% от общего содержания белка, это наиболее распространенный фибриллярный белок межклеточного матрикса в организме человека. 40% его находится в коже, в тканях скелета примерно 50%, в строме внутренних органов - 10% [12, 119, 71, 11,170].

Коллаген – это активнообновляющийся белок, в организме представлен тремя фракциями: «зрелым», или нерастворимым и «молодым», или нейтрально-растворимым и цитраторастворимым, скорость его метаболизма зависит от процессов биосинтеза и биодegradации. В межклеточное пространство выделяется легкоэкстрагируемый нейтрально-растворимый коллаген, который затем превращается в нерастворимый непосредственно или через кислото (цитрато) растворимый. Нейтрально-растворимый и цитраторастворимый коллаген является маркером молодого коллагена [12, 132]. Клинико-морфологические нарушения при НДСТ указывают на поражение всех органов и тканей, сопровождаются изменениями физического развития, патологиями скелета, поражением кожи и ее придатков, глаз, особенно, сердечно-сосудистой, а также других систем [5, 7, 41, 105, 139,156,157,167].

Обращает внимание высокий уровень эндокринопатий, сопровождающихся гиперполименореей, метрорагиями, гипозэстрогенией и овариальной дисфункцией у пациенток с фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазией [19, 34, 62, 68,166].

К.С. Тукай (2009) у пациенток с пролапсом митрального клапана выявил высокий процент инфекционно-воспалительных процессов в период беременности, в частности, острые респираторно-вирусные инфекции были у каждой пятой беременной. Достоверно чаще был выявлен гестационный пиелонефрит и инфекции нижних отделов полового тракта, сопровождающихся внутриутробным инфицированием плода, которое было диагностировано в пять раз чаще по отношению к практически здоровым женщинам [46, 103].

Ряд авторов указывает на то, что у женщин в период гестации НДСТ клинически проявляется в виде нейроциркуляторной дистонии, сосудистых и геморрагических изменений с утяжелением от первого к третьему триместру [10, 70,168,171,174].

Возможны нарушения в системе гемостаза, в виде изменения агрегационной функции тромбоцитов, нарушения конечного этапа свертывания крови, снижение активности фактора Виллебранда в плазме крови. Артериальная гипотония и НДСТ усугубляют риск на тромбоэмболические осложнения [24, 38,151].

У беременных при НДСТ в I триместре частота раннего токсикоза встречалась от 9,2% до 48,6% [21, 63], во II триместре анемия, заболевания мочевыделительной системы, угроза выкидыша и преждевременных родов, хроническая плацентарная недостаточность была чаще, чем у практически здоровых [4, 5, 27, 21, 53, 70,152]. Ряд авторов указывает, что у каждой второй пациентки беременность заканчивается самопроизвольным абортom в 4,1% из-за истмико-цервикальной недостаточности, а также недонашиванием, которое в 6 раз чаще, чем в популяции. [20, 17, 16, 18, 42, 61, 88]. Привычное невынашивание беременности выявлено в 20,8% женщин

[3, 4, 51, 69, 87]. Нельзя исключить, что изменение структуры коллагена при высоком его содержании в шейке матки ведет к нарушению его состоятельности [5, 17, 74, 32, 41].

Выделяется роль ростовых факторов, особенно, при беременности, осложненной преэклампсией (51,7%) или ЗРП, где выявлена увеличенная экспрессия плацентарного фактора роста соединительной ткани [4, 47, 51, 58, 69, 76, 87].

Течение родов осложнялось в большом проценте несвоевременным излитием околоплодных вод, травмой шейки матки, влагалища, промежности, нарушением сократительной функции матки, кесаревым сечением [7, 17, 61, 142]. Высокую частоту (40-51,6%) несвоевременного отхождения околоплодных вод ряд авторов объясняют неполноценностью соединительной ткани [88]. При гистологическом исследовании плодных оболочек выявлено утолщение компактного слоя амниона из-за разрастания в нем волокон коллагена [78, 84]. Частота преждевременных родов колеблется от 12,5%-21,9% [30, 71], при высоком проценте (30%) перинатальных потерь, обусловленных родовым разрывом плодных оболочек [88]. Заслуживают внимания исследования, указывающих на высокий процент рождения недоношенных детей, при осложненном течении беременности [40].

Другие авторы установили высокую частоту аномалии родовой деятельности - 12,5%, в частности ее слабость обосновывают накоплением коллагена IV типа в миометрии [28, 39, 78, 173]. Это подтверждается результатами Y.T. Chia и соавт. (2005), которые указывают на высокий процент стимулирования родовой деятельности [28, 49].

М.Г. Газазян (2007) и М.Ю. Порываева (2011) выявили высокий процент травматизма мягких тканей родовых путей (21,7%-26,8%), обусловленного системным дефектом соединительной ткани [17, 85, 141]. М.И. Кесова (2012) указывает, что соединительнотканная дисплазия способствует возникновению травм промежности при рождении детей с нормальной массой тела (3000-3500 граммов) [39, 71].

Единое исследование Я.В. Мусаевой (2008) указывает, что соединительнотканная дисплазия, изменяя скорость кровотока и венозного давления у матери ухудшает маточно-плацентарный кровоток и, тем самым отрицательно воздействует на сократительную деятельность матки и состояние плода [141]. В связи с чем у 7-12,7% рожениц и родильниц кровотечения обусловлены нарушением сократительной деятельности матки и изменениями сосудистой системы [5, 7, 141].

Среди причин акушерских осложнений у данного контингента женщин выделяют нарушение магниевого обмена. Учитывая роль магния во всех обменных процессах организма, синтеза коферментов и РНК, вероятными механизмами взаимосвязи дефицита магния и ДСТ являются дестабилизация тРНК, активация матриксных металлопротеиназ, повышение активности гиалуронидаз, деактивация гиалуронсинтетаз, инактивация эластаз; активация трансглутаминазы и дезилоксидазы: аутоиммунные реакции, обусловленные аллелем bw35 гена HLA-B [1, 22, 23, 71, 100, 107]. В связи с чем у женщин с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани при выявленном дефиците магния исследователи рекомендуют относить их к группе риска на возникновение осложнений гестации и своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий [1, 24, 71].

Из вышеуказанного следует, что беременные с артериальной гипотонией на фоне НДСТ могут быть отнесены к группе риска по акушерской и перинатальной патологии, должны наблюдаться акушером-гинекологом, кардиологом или терапевтом до и во время гестации с коррекцией минерального и белкового обменов.

1.2. Особенности течения беременности, родов при артериальной гипотонии и соединительнотканной дисплазии

В настоящее время уделяется большое внимание артериальной гипотонии у беременных женщин. С 01.11.2012 года по приказу №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий), артериальная гипотония вошла в рубрику O26.5 под нозологической единицей «Гипотензивный синдром матери». В большинстве случаев клинический диагноз звучит синдромально: вегетососудистая дистония по гипотоническому типу [108]. Соединительнотканная дисплазия как и артериальная гипотония проявляется нередко в молодом возрасте и во время беременности [16, 20, 43, 46, 80,156,178], они в отдельности увеличивают количество осложнений в период гестации, негативно влияя на плод и новорожденного [5, 8, 15, 27, 28, 36, 51, 70, 71, 80, 102, 112, 123, 140,155,160,179]. В литературе мы не встретили данных о течении гестации и влиянии на плод сочетания такой патологии как артериальная гипотония и недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

По мнению некоторых исследователей и практического здравоохранения артериальная гипотония характеризуется уровнем систолического давления 100 мм.рт.ст. и ниже, диастолического – 60 мм.рт.ст. и ниже [59, 95, 134]. В тоже время другие исследователи указывают, что АД 105/60 мм.рт.ст. уже следует трактовать как артериальную гипотонию [95].

В 71,5% АД у них соответствуют 100/60, в 22,7 % - 90/55, а в 5,7 % - 80/55 мм.рт.ст.[10, 70], частота которой у беременных колеблется от 6,2% до 32,4%, а при акушерской патологии составляет 44,2%[87, 95]. Большой разброс её, возможно, обусловлен применением различных критериев и порогового уровня АД [91, 92, 112, 134].

Описано несколько классификаций артериальной гипотонии. М.М. Шехтман (2008) выделяет физиологическую артериальную гипотензию, НЦД, по гипотоническому типу, симптоматическую и ортостатическую.

Другие авторы считают, что наиболее приемлемой является классификация, включающая исходную артериальную гипотонию до беременности и впервые возникшую во время беременности [56, 111].

К критериям, исключающим наличие данного заболевания относят: увеличение сердца, диастолические шумы, наличие электрокардиографических признаков изменений сердечной мышцы, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации [71, 92]. Отсутствие единой методологии диагноза артериальной гипотонии в период гестации обусловлено различием без четких границ клинико-лабораторных и клинико-инструментальных данных, а также ее вариантов.

Клинически она проявляется нарушениями сосудистого тонуса, присутствием симптомов астенического синдрома, вегетативных изменений, тахикардией, респираторных расстройств, патологией со стороны нервной системы, периферического кровообращения (парестезии, миалгии) [13, 91, 20, 53, 161]. При беременности количество жалоб увеличивается, но их может и не быть. При отсутствии жалоб могут быть изменения лабораторных показателей, характеризующих нарушение гомеостаза [13, 53, 153]. Некоторые исследователи считают, что «физиологическая» АГ протекает бессимптомно, другие указывает, что как симптомная, так и бессимптомная оказывают неблагоприятное влияние на течение гестации и родов, в связи с чем, терапия этим женщинам нужна [43, 70, 80, 169].

Существуют различные доказательства возникновения артериальной гипотонии. Одно из первых указывает на то, что у беременных изменяется обмен катехоламинов и ацетилхоламинов. Выявлено снижение катехоламинов крови при одновременном нарастании коэффициента адреналин/норадреналин [20, 28, 53]. Hamel, В.С et al.,(1998) установили увеличенное содержание ацетилхолина в крови и повышение холинэргической активности в 13-14 недель беременности, а также изменение метаболизма серотонина, которые влекут за собой изменения сосудистого тонуса, функции коры надпочечников, концентрации 11-

оксикортикостероидов в крови и выведение их с мочой [59]. М.М. Шехтман (2008), указанные изменения в патогенезе развития гипотонии беременных, связывает с влиянием гормонов плаценты, простагландинов и ответной иммунной реакцией [92]. Groenink, M., et al (2013) объясняют, что снижении венозного возврата к сердцу, наличие гиповолемии, вазодилатации приводят к снижению артериального давления при беременности.

Есть мнение, что первичная артериальная гипотония является состоянием, провоцирующим потенциальные нарушения приспособительных механизмов организма женщины, сосудистым неврозом, нейроциркуляторной дистонией по гипотоническому типу. При компенсированной форме АГ наблюдается только снижение артериального давления, при субкомпенсированной возникают разнообразные субъективные и объективные симптомы [20].

Наличие данной патологии сосудистой системы у беременных заслуживает особого внимания в связи с тем, что декомпенсированное состояние сопровождается гипотоническими кризами, обмороками, нарушением сна, появлением акроцианоза и утратой работоспособности в связи с этим [43]. Гипотонические кризы сопровождаются коллаптоидными состояниями, длящимися несколько минут, падением систолического артериального давления до 80 мм.рт.ст., диастолического до 50 мм.рт.ст. и ниже, усилением головных болей и головокружений, сопровождающимся иногда рвотой. Несмотря на наличие многочисленных исследований, и высказанных гипотез в этиологии и патогенезе артериальной гипотонии многое до сих пор остается неизученным [8, 46, 53]. Недостаточно изучены патофизиология и патогенез гипотензивного синдрома беременных, нет единой классификации и точных диагностических тестов выявления разных клинических форм нарушения сосудистого тонуса, не решены вопросы профилактической и патогенетической терапии [24, 101, 127].

Тяжесть заболевания оценивается по наличию тахикардии, частоты вегетососудистых кризов, выраженности болевого синдрома, реакции на физическую нагрузку [13, 87,145].

Чаще артериальная гипотония выявляется в первом триместре беременности, а к 29-33 неделям АД стабилизируется [87]. У 7-46% возникает во время беременности впервые, чаще на 13-14 неделе, все признаки данной патологии выявляются на 17-24 неделе у женщин с неустойчивой вегетативной нервной системой [8, 43]. Есть мнение, что она возникает после 20-24 недель беременности и выявляется в 3-4 раза чаще, чем в первой, манифестируя в 30-35 недель. Появление ее в третьем триместре обычно связано с уменьшением венозного возврата к сердцу из-за сдавления нижней полой вены маткой [80].

По результатам исследований одних авторов частота артериальной гипотонии у перво- и повторнородящих женщин не отличается [58]. По данным других исследователей у первородящих она обнаруживается в 2 раза реже (32,2%), чем у повторнородящих (67,8%) [80]. В тоже время есть исследования, указывающие, что заболевание преимущественно встречается у первородящих [15, 70]. Хрономедицинский аспект проблемы отражает рост её на 14% в январе относительно среднегодового уровня [15, 95].

В 70,8% женщин беременность протекает без выраженных клинических проявлений, однако снижение кровенаполнения различных органов вызывает высокое число акушерских и перинатальных осложнений. Нередко течение беременности сопровождается угрозой прерывания у 11-44% женщин, невынашиванием до 16,5%, плацентарной недостаточностью [8,15, 24, 43,70, 80].

Обращает внимание высокий процент рвоты беременных от 6,1% до 38,4% и преэклампсии – от 18,9 до 34,7%. В развитии преэклампсии значимую роль имеет повреждение сосудистой стенки с первых дней беременности из-за образования антител к эндотелию сосудов, увеличивающихся в динамике беременности [81,145].

Я.В. Мусаевой (2006) выявлено, что гипотензивный синдром во время беременности – одна из форм гестоза, так как сущность его патогенеза также заключается в дизадаптации [92, 126,145,146].

Одни авторы указывают, что плацентарная недостаточность характеризуется ранним началом, тяжесть течения которой ухудшается под влиянием низкого артериального давления в связи со снижением ударного и минутного объема сердца и ОПСС [46, 59, 119]. Другие исследователи гемоциркуляторные изменения характеризуют увеличением резистентности в одной части сосудистого русла, а в другой части напротив – снижением ее [15], которые вызывают замедление кровотока в межворсинчатом пространстве и ведут к венозному застою [53, 87, 35,144]. Недостаточное кровоснабжение матки вызывает нарушения маточно-плацентарного кровотока, что неблагоприятно отражается на состоянии плода, приводя к его гипоксии и гипотрофии [68, 124, 126,147].

Выявлено длительное течение предвестников родов, значительно чаще возникает различная патология в родах, проявляющаяся несвоевременным излитием околоплодных вод (от 19,8% до 50,6%). Преждевременное излитие околоплодных вод зависит не только от механических факторов, но и от биофизических изменений плодных оболочек из-за нарушения химизма ткани [88, 70]. Для рожениц характерно развитие нарушений родовой деятельности, ведущими из которых является слабость родовой деятельности от 16% до 28,3% [28, 43,173], более низкие показатели этой патологии от 9% до 11% указывает Милованов А.П.(2002). Основная роль в возникновении данного осложнения отводится нейроэндокринным изменениям, приводящим в родах к снижению тонуса мускулатуры матки [43, 59]. Также имеется тенденция к развитию разнообразных форм дискоординированной родовой деятельности и увеличение продолжительности родов [43, 70, 80].

Особо следует выделить, что по данным большинства авторов частота кровотечений у рожениц и родильниц является относительно высокой. Согласно исследованиям С.Д. Австринского, С.Д. Иоффе (2001), Л.Э.

Вайсман кровопотеря свыше 1 литра отмечалась у рожениц от 6% до 10,6% [70, 80]. По данным В.А. Кузнецова и В.П. Мирошниченко (2005) кровопотеря свыше 500 мл диагностировалась в 12,5%, свыше 700 мл – 5,8%, свыше 1000 мл – в 4,2% и свыше 1200 мл – в 2,3%.

Возникновение кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периоде некоторые исследователи объясняют нарушениями сократительной деятельности матки; другие авторы указывают, что в генезе кровотечений наибольшую роль играют изменения свертывающей и антисвертывающей систем крови, гемостазиологические нарушения [70, 80]. Беременные и роженицы с данной патологией плохо переносят кровопотерю, так как она ведет к быстрому развитию гипоксии и ацидоза, вазомоторному коллапсу, ведущему к летальному исходу. Большой процент кровотечений у родильниц (9-27,3%) приводит к увеличению оперативных вмешательств и гемотрансфузий. Нарушение коагуляционного звена гемостаза обусловлено снижением количества тромбоцитов, их адгезивной способности, концентрации фибриногена, повышением фибринолитической активности крови [70, 80].

Большой процент осложнений в родах ведет к увеличению частоты оперативных вмешательств, что влечет за собой развитие послеродовых осложнений от 1,7% до 15,5%, которые возникают в 2 раза чаще по сравнению с соматически здоровыми родильницами [43, 70].

1.3.Современные этиопатогенетические аспекты плацентарной недостаточности родильниц с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Одной из актуальных проблем акушерства остается плацентарная недостаточность, являясь причиной гипоксии и ЗРП, ведущих к росту перинатальной заболеваемости и смертности, нарушений психоэмоционального развития, адаптации и нередко инвалидизации детей [90, 120].

Значимое место среди множества возникновения причин ПН занимают соматические заболевания, хронические инфекции, осложнения гестации, социальные и бытовые факторы, а также целый ряд отрицательных влияний на организм [38, 113,175]. При различной соматической патологии и осложнениях беременности встречаемость ее колеблется в больших пределах от 24 до 86 % и имеет тенденцию к росту [18, 44, 57,148].

Структура плаценты является диагностическим критерием состояния фетоплацентарного комплекса и отражает защитно-приспособительные возможности во взаимоотношениях между организмом матери и плода.

Нарушения плацентарной гемодинамики, ведущие к гиповолемии, изменения периферической микроциркуляции, структуры и функции плаценты у беременных с артериальной гипотонией лежат в основе развития плацентарной недостаточности. На фоне этого происходят разнообразные гистологические, гистохимические и ультраструктурные плацентарные изменения [26, 68, 103, 122,172]. Нарушение процесса инвазии в мышечный слой трофобласта вызывает сосудистый спазм, снижение межворсинчатого кровотока и возникновение тканевой гипоксии, вызывающей эндотелиальную дисфункцию и повышение активации перекисного окисления на фоне снижения активности антиоксидантной системы [114, 113, 41, 49, 115].

Нарушения кровообращения в плаценте при артериальной гипотонии с момента уменьшения скорости кровотока, приводящей к образованию локальных тромбов при повреждении сосудистой стенки из-за венозного застоя в плацентарном русле, расширения межворсинчатого пространства [125,172]. Указанные изменения приводят к снижению кислородной емкости крови, недостаточному содержанию кислорода в трофобласте и поступления его к плоду. Козина О.В., Кирющенков А.П.(2002год) указывают, что в условиях пониженного артериального давления, повышение уровня катехоламинов и других прессорных медиаторов, по-видимому, может

способствовать спазму сосудов головного мозга и повреждению мозговой ткани.

Для артериальной гипотонии характерна первичная плацентарная недостаточность [43, 64, 66, 70, 80, 56, 35]. Сосудистые изменения у матери неблагоприятно отражаются на маточно-плацентарном кровотоке. В патогенезе фетоплацентарной недостаточности большую роль играют расстройства микроциркуляции, нарушение обменных процессов. Неблагоприятное влияние на состояние плода оказывают нарушения центральной гемодинамики и опосредованные ими изменения защитной, выделительной и метаболической функций плаценты. В связи с чем, лечение артериальной гипотонии в период беременности улучшает перинатальный исход [8, 54, 126, 127, 83]. Вместе с тем остается нерешенным вопрос о том, какой метод лечения следует применять при различных формах артериальной гипотонии у беременных на фоне соединительнотканной дисплазии [37, 118].

Одним из эхографических показателей состояния плаценты является степень её зрелости, оценивающей происходящие морфологические изменения во второй половине беременности [104].

Нормальное состояние плаценты характеризуется соответствием степени зрелости сроку беременности, отсутствием патологических включений в структуре и толщине, а также патологии миометрия в зоне плацентации [44,65,176]. Несоответствие состояния ее развития сроку беременности вызывает большой процент перинатальных осложнений. Наиболее часто при ФПН степень зрелости плаценты опережает срок беременности, отставание от срока гестации встречается реже, но является неблагоприятным прогностическим признаком тяжелых перинатальных исходов [35, 89,158]. В связи с чем лечение при назначении препаратов магния до и во время беременности при недифференцированной соединительнотканной дисплазии способствует профилактике фетоплацентарной недостаточности [107, 116].

По результатам исследований А.П. Милованова (2002) при хронической фетоплацентарной недостаточности для патоморфологических изменений плацентарной ткани характерны инфаркты, фиброз межворсинчатого пространства, фиброзирование эпителия ворсин и стенок сосудов, коллагенизация стромы, уменьшение количества кровеносных сосудов в ворсинах, инволютивно-дистрофические изменения. При ФПН снижение количества терминальных ворсин, их гипоплазия, образование конгломератов, увеличение количества незрелых ворсин, в строме терминальных ворсин наряду с отеком, очаговый фибриноидный некроз зависит от тяжести плацентарной недостаточности [29, 119]. Уменьшение васкуляризации и площади сосудов терминальных ворсин указывает на снижение транспортной функции, а снижение синцитиокапиллярных мембран сопровождается нарушением газообмена плаценты [33]. Изменения хориального эпителия и функционально активных симпластических почеч ухудшает метаболические процессы и состояния плацентарного барьера, страдает синтез гормонов. Защитно-приспособительные изменения ведут к увеличению обменной поверхности между кровотоком матери и плода. Пролиферация хориального эпителия, обеспечивающая увеличение полезной площади плодовой части плаценты указывает на наличие компенсаторные реакции трофобласта [64, 104].

Адаптационные функции характеризуются увеличением количеством мелких терминальных ворсин и цитотрофобластических элементов. Компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом уровне сопровождаются наличием зрелых терминальных ворсин и ворсин с рыхлой стромой и слабо развитой сосудистой сетью. Типичным морфологическим признаком хронической плацентарной недостаточности является диссоциированное созревание ворсин. На истощение функциональных резервов фетоплацентарного комплекса указывает увеличение количества ворсин с субэпителиальным расположением сосудов [79, 94, 117].

Основным патогенетическим фактором развития плацентарной недостаточности, является недостаточность инвазии цитотрофобласта. Изменения на уровне первой волны инвазии, ведет к снижению объема притекающей материнской крови к плаценте на ранних сроках беременности. На уровне второй волны инвазии цитотрофобласта патология в миометральных сегментах спиральных артерий сопровождается их узким просветом, резистентностью и чувствительности к сосудодвигательным раздражителям, нарушая нормальный кровоток, что приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин, острому геморрагическому инфаркту [97,163].

В возникновении плацентарной недостаточности играют роль патологические изменение ворсинчатого дерева, в связи с этим нарушение его формирования может способствовать гипоксии и ЗРП [56]. По данным ВОЗ частота ЗРП колеблется от 6,5 % в странах Европы и до 31,1 % – в Центральной Азии, в США в 10–15 % родов, в России от 2,4–17 % наблюдений [44, 142, 143].

От качества ангиогенеза и васкуляризации зависит газообмен в плаценте, в частности транспорт кислорода и метаболические процессы [108,165].

Дисбаланс проангиогенных и антиангиогенных факторов, по мнению ряда исследователей, играют важную роль в патогенезе плацентарной недостаточности [108, 154,164].

Эндотелиальная дисфункция, характерная для ПН приводит к нарастанию нарушения кровотока в сосудах матки и гипоксии плода, на фоне которой нарушение метаболических процессов могут служить основой иммунопатологических изменений у матери и плода [38, 110, 113].

1.4. Состояние плода и новорожденного у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Результаты исследований ряда авторов указывают на неблагоприятное влияние низкого артериального давления на состояние плода, в связи с гемодинамическими изменениями у матери, нарушением маточно-плацентарно-плодового кровообращения, уменьшением насыщения артериальной крови кислородом, поэтому в 23,7% наблюдений страдание плода проявляется недонашиванием. Нарушения состояния плода в родах составляет 12,5-20%, асфиксия новорожденного 2,5-23,6% [91, 130, 124, 154,149]. При артериальной гипотонии наблюдается снижение маточно-плацентарного кровотока, в связи с чем, она является фактором риска задержки развития плода, частота которой колеблется при данной патологии от 8 до 35% [44, 51, 58, 110, 14, 43, 5, 124,149,179].

О неблагоприятном влиянии на развитие плода свидетельствует высокий процент гипотрофии новорожденного от 8% до 33%, причем у каждого третьего новорожденного, установлена гипотрофия II степени [30, 116, 38, 44, 80, 124].

Частота перинатальных потерь, в частности антенатальная – 2,1-2,4%, интранатальная – 1,9-2,4%, постнатальная – 1,5-3,8% при артериальной гипотонии 5,6-17,2 % зависят от ее степени тяжести, что можно объяснить гипоксией плаценты, приводящей к нарушению трофической функции. Оперативные манипуляции во время родов применяются в среднем в 36% случаев [5, 9, 134, 119]. Сочетание артериальной гипотонии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани несомненно взаимоотношает течение беременности, состояние матери и плода.

Ряд авторов указывает, что у женщин с НДСТ, также как и при АГ, нередко течение беременности сопровождается хронической гипоксией плода, ведущей к задержке развития его, недоношенности, заболеваемости новорожденных, особенно ишемически-гипоксического повреждения центральной нервной системы [117, 38, 83, 88]. У плодов и новорожденных в 33% выявляются малые аномалии развития сердца, которые нередко

обусловлены наследованием детерминированной соединительнотканной дисплазии, в 10-20% случаев по линии матери[138, 130, 70, 74,117].

Среди фенотипических признаков детей, родившихся от женщин с НДСТ, наиболее часто выявлены дисплазия ушных раковин, врожденная узость носовых каналов, плосковальгусные или плосковарусные стопы, симптом соскальзывания или дисплазия тазобедренного сустава, малые аномалии развития сердца, рождение детей с меньшей массой тела и патологией сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки) [124,137, 140,162].

Единственные работы Т.С.Лукиной (2014) и Е.В.Радзинского с соавт.(2017) посвящены необходимости улучшения качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

РЕЗЮМЕ

Проблема сохранения здоровья плода и новорожденного при наличии соматической патологии у матери, в частности при артериальной гипотонии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, остается актуальной в мире и РФ. Данные доступных нам литературных источников позволяют указать на то, что сочетание данной патологии у беременных неблагоприятно влияет на течение и исход беременности. Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения является причиной гипоксии и задержки развития плода и, как следствие, высоких перинатальных потерь, что указывает на необходимость ранней диагностики ПН и усовершенствования профилактики и тактики ведения беременной. Из научного обзора следует, что поиск ранней диагностики с использованием новых диагностических технологий, в частности изучение нарушений метаболизма соединительной ткани у пациенток с АГ и НДСТ, необходим в

изучении патогенеза ПН, а также для выработки профилактических мероприятий по предупреждению ее развития.

В тоже время данных о течение беременности, родов, состоянии плода и новорожденногосостоянии плода у женщин с АГ в сочетании НДСТ мы не встретили. В настоящее время нет четких рекомендаций по ведению беременности и родоразрешению женщин при сочетании указанных соматических заболеваний.

В связи с чем данная патология во время беременности нуждается в более углубленном изучении состояния фетоплацентарного комплекса с соответствующей профилактикой и терапией.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В период с 2013 по 2016 гг. работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и Бюджетном учреждении здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (главный врач – к.м.н. С.Н. Рящиков), являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, с получением добровольного информированного согласия женщин в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

Для решения поставленных целей и задач исследования проводили в три этапа (дизайн исследования представлен на рисунке 1)

На 1 этапе для анализа распространенности артериальной гипотонии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных проведено анкетирование. В ответах по анкете участвовало 20746 пациенток. Сведения из анкет реализованы в Microsoft Office Excell. В анкету были внесены разнообразные вопросы: данные анамнеза, наличие АГ, НДСТ и другой соматической патологии, заболеваний репродуктивной системы, особенности течения предыдущих беременностей и родов. На втором этапе проведено когортное исследование с участием 197 беременных, которое одобрено этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аппликационный №360 от 23 апреля 2013 года.

I этап исследования

Проведение анализа распространенности НДСТ и АГ у беременных Удмуртской республики

Ретроспективная группа беременных(n=20746)

II этап исследования

Комплексное обследование с помощью дополнительных современных методов диагностики

Проспективная группа беременных (n=197)

Группа контроля(n=56) беременные без АГ и НДСТ

Основная группа (n=89) беременные с АГ и НДСТ, прошедшие усовершенствованную программу подготовки, тактики ведения беременности и родов

Группа сравнения (n=52) беременные с АГ и НДСТ, прошедшие традиционную подготовку к беременности

III этап исследования

Оценка эффективности использования предлагаемых новых методов диагностики нарушений метаболизма соединительной ткани в жидкостных средах и плацентарной ткани у пациенток с АГ и НДСТ.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Встречаемость артериальной гипотонии по данным Я.В. Мусаевой (2006) среди сердечнососудистых заболеваний при беременности, колеблется от 17,0% до 44,2 соединительнотканной дисплазии по данным Т.Н. Кадуриной (2009) от 12,0% до 36,0%,. Для определения объема выборки по частоте явления мы руководствовались формулой Д.А. Сепетлиева (1984) [38, 84, 108, 114]:

$$n = \frac{t^2 \cdot p \cdot q}{\Delta^2},$$

где: n – численность выборочной совокупности;

t – критерий Стьюдента, $t = 2$;

p – частота изучаемого явления в популяции, в процентах;

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

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

По указанной формуле нам нужно было сформировать репрезентативную выборочную совокупность 99 единиц наблюдения, для более углубленного анализа изучаемой проблемы обследовано 141 пациентка.

- Основная группы представлена – 89 (63,1%) беременными с артериальной гипотонией и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани легкой степени, прошедших усовершенствованную тактику и дифференцированный подход к ведению беременности и родов;

- В группу сравнения включены – 52 (36,9%) беременных с артериальной гипотонией и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани легкой степени, у которых применена традиционная тактика ведения беременности и родов (приказ МЗ РФ №572н от 01.11.2012г).

- В группу контроля вошли 56 беременных без артериальной гипотонии и соединительнотканной дисплазии

Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки – методом уравновешенных групп идентично по возрасту, характеру течения беременностей, паритету родов, социальному, образовательному и семейному статусу. Результаты исследований были получены при проспективном и ретроспективном анализе наблюдения за беременными пациентками, анамнестических данных и выкопировке сведений из индивидуальной карты беременной (ф. № 111), истории родов (ф. № 096/У), истории развития новорожденного (ф. №097/У), патогистологического заключения исследования плаценты.

Критерии включения в группы (основная и сравнения): артериальная гипотония, возраст от 16 до 40 лет, недифференцированная дисплазия соединительной ткани легкой степени (наличием 2 главных признаков дисплазии согласно критериям Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985) или от 4 до 9 баллов по шкале Т.Ю. Смольновой (2003)) [23, 26, 48, 64].

Критерии исключения из групп (основная и сравнения): дифференцированная дисплазия соединительной ткани, эндокринные заболевания, хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации, инфекционные заболевания, бесплодие, многоплодная беременность, возраст младше 16 и старше 40 лет.

Беременные были под наблюдением акушера-гинеколога, кардиолога и терапевта в течение всего периода гестации. Диагноз артериальная гипотония, с учетом компенсированного состояния сердечно-сосудистой системы и недифференцированной дисплазии соединительной ткани был выставлен терапевтом или кардиологом до наступления настоящей беременности.

На III этапе была проведена оценка эффективности ранней диагностики ПН и усовершенствованной тактики ведения беременности и родов, разработан алгоритм наблюдения беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

2.2. Клиническая характеристика обследованных беременных

Обследуемые пациентки находились в возрасте от 16 до 40 лет. Средний возраст беременных основной группы $28,2 \pm 6,1$ лет не отличался от такового в группе сравнения – $27,6 \pm 4,7$ лет и контроля $27,9 \pm 5,2$ лет ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 -Характеристика беременных по возрасту

Возраст	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
16-20 лет	2	2,2±1,6	3	5,8±3,2	2	3,6±2,5
21-25 лет	19	21,3±4,3	15	28,8±6,3	15	26,8±5,9
26-30 лет	42	47,2±5,3	16	30,8±6,4	23	41,1±6,6
31-35 лет	19	21,4±4,3	12	23,1±5,8	11	19,6±5,3
35 и старше	7	7,9±2,9	6	11,5±4,4	5	8,9±3,8

Большинство обследуемых пациенток - 82(92,1%), 46(88,5%), 51(91,1%) находились в активном репродуктивном возрасте до 35 лет. В тоже время каждая третья (28,4%) была в возрасте старше 30 лет, что по результатам ряда исследователей является фактором риска развития плацентарной недостаточности [5, 26, 111].

Группы не отличались по образовательному, социальному и семейному статусу ($p>0,05$) (рисунки 2, 3).

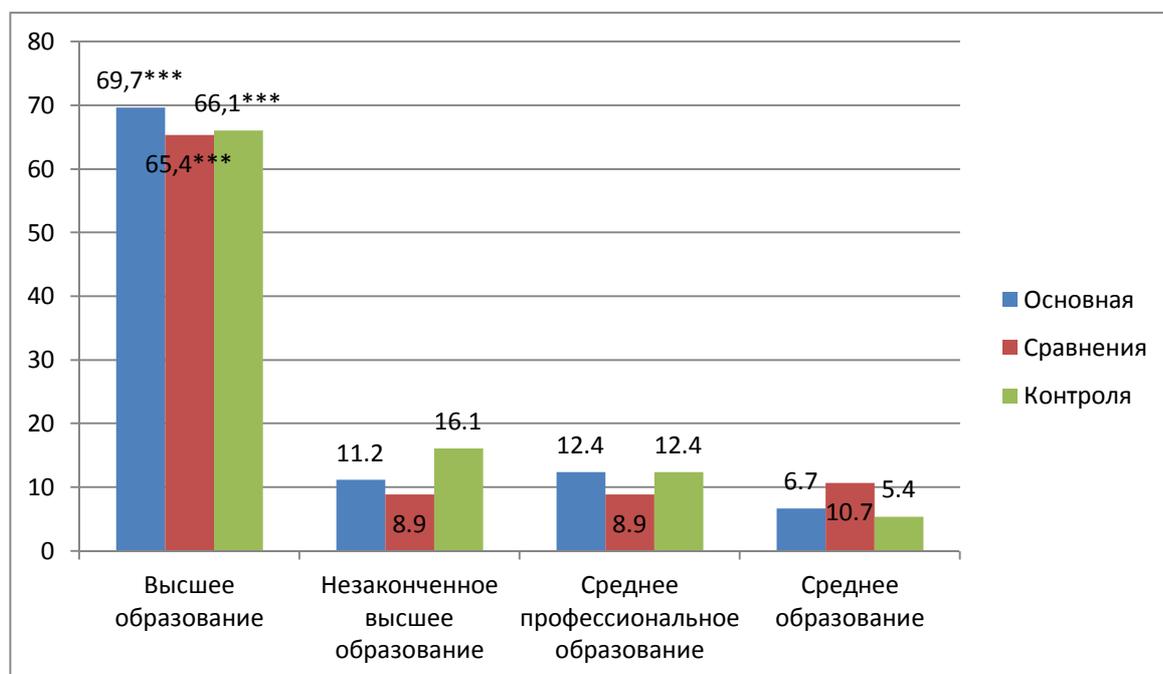


Рисунок 2 -Характеристика беременных по уровню образования(%)

Показатель достоверности между группами: *** - $p<0,001$.

Большинство женщин имели высшее образование $69,7 \pm 4,9\%$, $65,4 \pm 6,4\%$, $66,1 \pm 6,7\%$ ($p < 0,001$) и незаконченное высшее $11,2 \pm 3,3\%$, $8,9 \pm 3,8\%$, $16,1 \pm 4,9\%$.

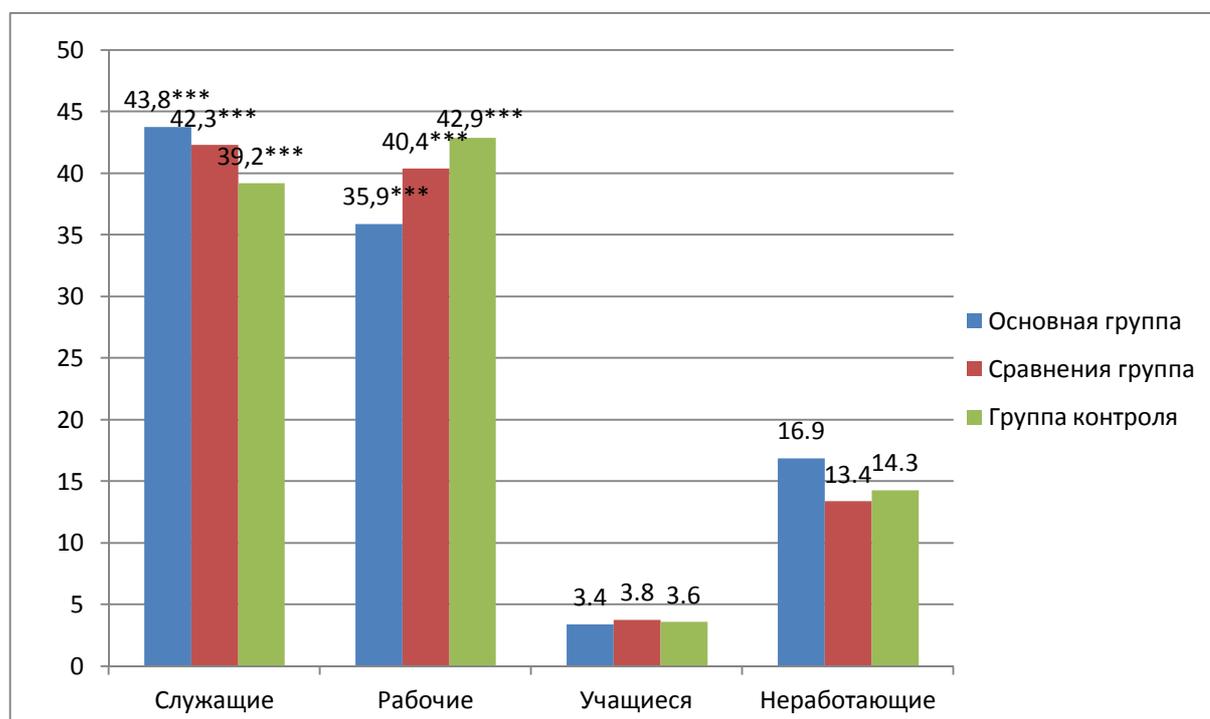


Рисунок 3 – Характеристика беременных по социальному положению(%)

Показатель достоверности между группами: *** - $p < 0,001$.

Лидировали в группах служащие $43,8 \pm 5,2\%$, $42,3 \pm 6,9\%$, $39,2 \pm 6,5\%$ и рабочие $35,9 \pm 5,1\%$, $40,4 \pm 6,8\%$, $42,9 \pm 6,6\%$ ($p < 0,001$). Возросло число (каждая третья) учащихся средних профессиональных и высших учебных заведений, домохозяек и состоящих на бирже труда.

Статус семейного положения отражен в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика беременных по семейному положению

Семейный статус	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Зарегистрированный брак	52	$58,4 \pm 5,2$ ***	31	$59,6 \pm 6,8$ ** *	37	$66,1 \pm 6,3$ ***
Гражданский брак	29	$32,7 \pm 4,9$	16	$30,8 \pm 6,4$	12	$21,4 \pm 5,5$
Одинокая	8	$8,9 \pm 3,0$	5	$9,6 \pm 4,1$	7	$12,5 \pm 4,4$

Показатель достоверности внутри группы: *** - $p < 0,001$.

Каждая вторая женщина находилась в зарегистрированном браке ($p < 0,001$), каждая третья в гражданском.

Следует указать, что все беременные были сопоставимы по экологической ситуации (таблица 3).

Таблица 3 -Характеристика места проживания беременных (%)

Место проживания	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Город	68	76,4±4,5** *	41	78,8±5,7***	41	73,7±5,6***
Село	21	23,6±4,5	11	21,2±5,7	15	26,3±5,6

Показатель достоверности внутри группы: *** - $p < 0,001$.

Большинство обследуемых проживали в городах ($p < 0,001$) экологическая обстановка, где была менее благоприятной, отрицательно влияла на соматическое, репродуктивное здоровье, течение беременности, состояние плода и ребенка.

Анализ состояния репродуктивного здоровья показал, что средний возраст наступления менархе у беременных в группах не отличался $13,6 \pm 1,2$, $13,4 \pm 1,2$, $13,5 \pm 1,1$ лет и не отличался от популяции. У 75 (84,3%) - основной, у 48 (92,3%) – сравнения и у 54 (96,4%) пациенток группы контроля менструальный цикл с начала менархе был регулярным ($p > 0,05$), у 14 (15,7%), у 7 (13,5%), и у 8 (14,3%) соответственно установился в течение $1,6 \pm 0,4$ лет, по продолжительности не отличался до настоящей беременности ($28,7 \pm 2,6$ дней, $29,3 \pm 2,2$ дней, $28,7 \pm 2,4$ дней), как и продолжительности менструального кровотечения ($5,6 \pm 1,4$, $5,2 \pm 1,2$ и $5,1 \pm 1,3$ дней) ($p > 0,05$). Менструальные кровотечения у 69 (77,5±4,4%) женщин основной, у 39 (75,0±6,0%) сравнения и у 49 (87,5±4,4%) группы контроля были умеренными.

Особенности менструального цикла у обследуемых пациенток представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура патологии менструальной функции у обследованных пациенток

Симптомы	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Альгодисменорея	4	4,5±2,2	2	3,8±2,1	2	3,6±2,5
Полименорея	6	6,7±2,1	4	7,7±2,7	3	5,3±2,3
Гиперменорея	9	10,2±2,4*	6	11,5±2,6***	1	1,8±2,25
Опсоменорея	4	4,5±2,2				

Примечание: показатель сравнения с группой контроля: * - $p<0,05$, *** - $p<0,001$.

Менструальное кровотечение было более 6 дней соответственно у 6 (6,7±2,1%), у 4 (7,7±2,3%) и у 3 (5,3±1,2%). Обильные менструации с кровопотерей свыше 80 мл у 9 (10,1±2,4), у 7 (13,5±2,6) и у 2 (3,6±2,5) ($p<0,05$). Достоверно реже (73,0±4,4) установлен нормальный менструальный цикл по отношению к контрольной (92,8±4,4) ($p<0,01$).

Для исключения нежелательной беременности большинство пациенток использовали ВМК (46,1% - основная, 44,2% - сравнения и контроля – 46,4%), барьерные методы контрацепции, соответственно, 23,6%, 26,9% и 25,0%. Реже женщины применяли гормональную контрацепцию – 9,0%, 13,5% и 12,5% и другие методы – 5,6%, 9,6% и 8,9%. В связи с отрицательным отношением к контрацепции не использовали её в группах 14,7%, в 5,8% и в 10,2% женщин.

Средний возраст начала половой жизни обследуемых женщин в группах не отличался ($p>0,05$) (рисунок 4)

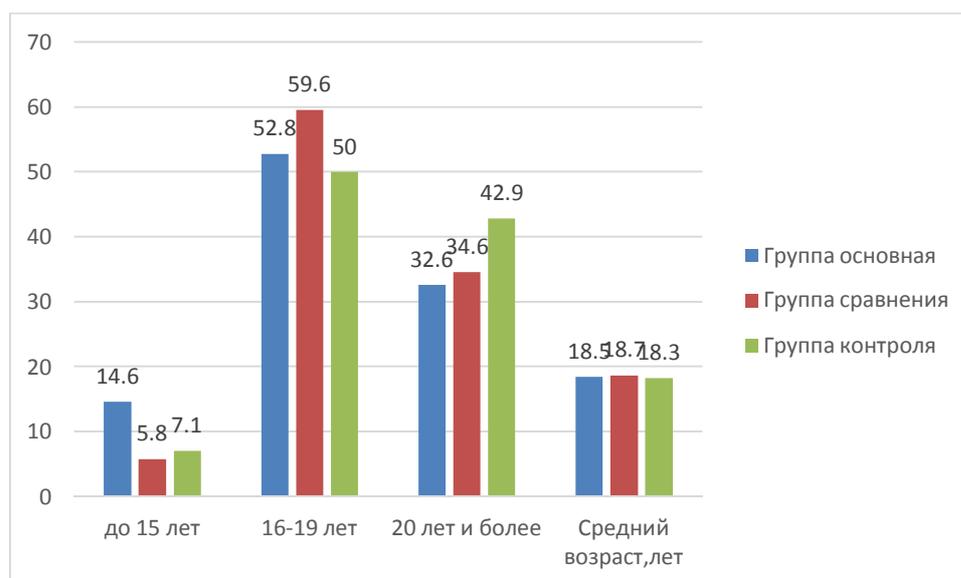


Рисунок 4 –Характеристика первого сексуального опыта обследуемых женщин (%)

У большинства наблюдаемых пациенток сексуальный опыт был ранним 61 (80,1%) - и 34 (65,4%). Частота начала половой жизни в группах не отличалась ($p>0,05$). Из них 14 (15,7%), 3 (5,8%) и 4 (7,1%), соответственно были в возрасте до 15 лет.

Паритет родов показан в рисунке 5.

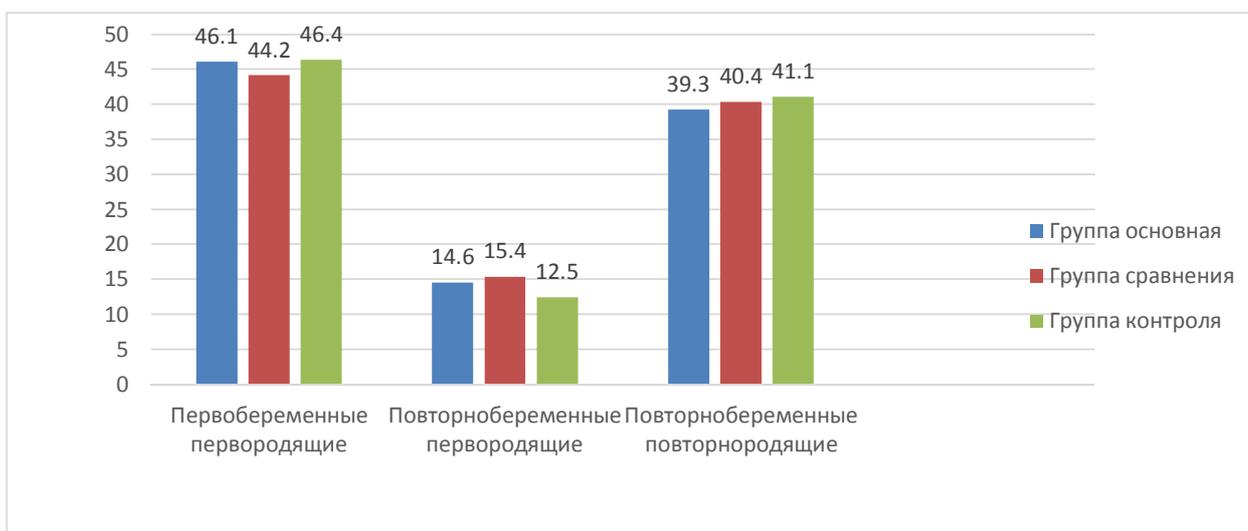


Рисунок 5 -Характеристика беременных по акушерскому паритету

У наблюдаемых женщин количество беременностей было от 0 до 8, в среднем на одну $3,2\pm 1,5$. Независимо от группы (60,7%, 59,6% и 58,9%) преобладали первородящие, среди них первобеременные.

Исходы предыдущих беременностей показаны в рисунке 6.

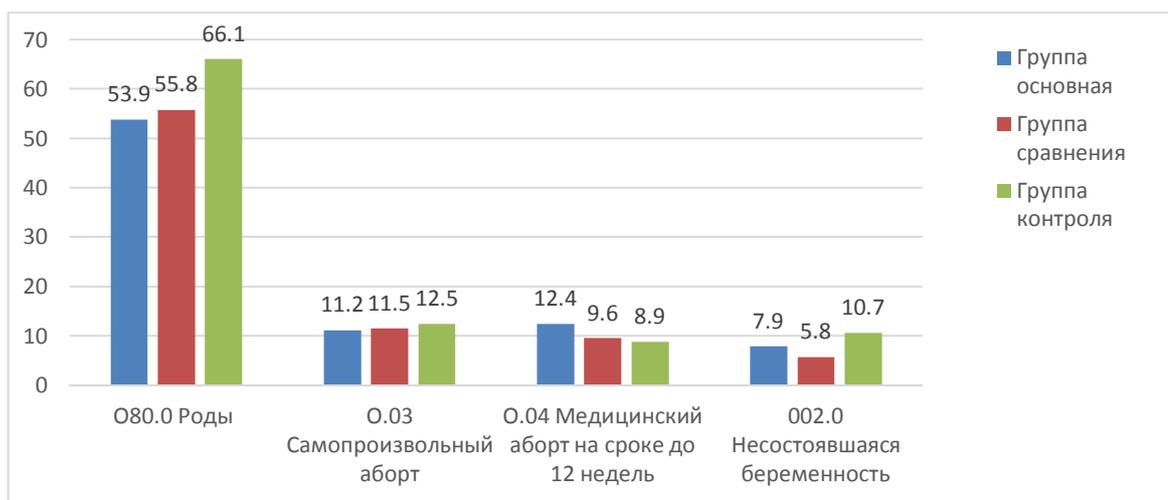


Рисунок 6 – Характеристика беременностей в анамнезе

У обследованных пациенток только каждая вторая беременность закончилась родами, обращает внимание отсутствие достоверных различий между количеством самопроизвольных и медицинских абортов (в среднем сумма в группах – $0,7 \pm 0,4$, $0,9 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,3$) ($p > 0,05$), высокая частота несостоявшейся беременности.

Средний рост беременных женщин с АГ и НДСТ – $169,6 \pm 9,7$ см (основная), $168,5 \pm 8,1$ см (сравнения) не отличался от такового у практически здоровых беременных – $167,9 \pm 8,2$ см ($p > 0,05$). При первой явке диспансерного наблюдения масса тела была соответственно – $57,6 \pm 5,3$ кг, $56,2 \pm 3,9$ кг и $56,8 \pm 4,2$ кг ($p > 0,05$), при поступлении на роды – $71,5 \pm 8,9$ кг, $70,8 \pm 8,7$ кг и $68,6 \pm 7,6$ кг ($p > 0,05$). За время гестации средняя прибавка массы тела в группах не отличалась – $13,9 \pm 5,9$ кг, $14,8 \pm 5,6$ кг, $11,8 \pm 6,7$ кг ($p > 0,05$).

Все выше указанное, подтверждает, что группы беременных по характеристике возраста, уровню образования, социальному положению, паритету родов были сопоставимы между собой.

2.3. Методы исследования

Общие клинические методы исследования

Изучение состояния беременной, внутриутробного плода и новорожденного проводилась поэтапно, с оценкой результатов клинико-лабораторных показателей в течение гестации по стандарту - порядка оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» (приказ МЗ РФ №572н от 01.11.2012 года). Данные анамнеза, результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования заносились в разработанную тематическую карту пациента. Кроме этого проводились физикальные методы обследования по стандарту (общий осмотр, обследование по системам, с оценкой роста и массой тела, осмотр и пальпация молочных желез, гинекологическое исследование).

Оценка недифференцированной дисплазии соединительной ткани

При отборе в группу наблюдения использовались критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985) с учетом главных и второстепенных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани [26]. В группу главных признаков были отнесены: плоскостопие, расширение вен, гипермобильность суставов, готическое небо, патология органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы; в группу второстепенных: аномалии ушных раковин и зубов, переходящая суставная боль и подвывихи суставов [26, 64]. Степень тяжести ДСТ оценивались при наличии двух главных признаков - легкая, трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырех главных и одного-двух второстепенных – средняя; при наличии пяти главных и трех второстепенных признаков - тяжелая [26]. Учитывалась степень выраженности фенотипических проявлений и их клинической значимости по Т.Ю. Смольновой (2003) (приложение №1). Дисплазия соединительной ткани легкой степени (маловыраженная) оценивалась при сумме баллов до 9,

средней степени тяжести (умеренно выраженная) - от 10 до 16 баллов, тяжелой степени (выраженная) - от 17 и выше.

Диагностика артериальной гипотонии

Диагноз АГ был выставлен совместно с терапевтом или кардиологом у беременных группы наблюдения в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (Женева, 1995), согласно которой – O26.5 – гипотензивный синдром у матери, I95.8 – другие виды гипотензии, I 95.9 – гипотензия неуточненная. Мы использовали в работе классификацию Тимошенко Л.В., Гайструк А.Н. (1972) – артериальная гипотензия первичная, как экстрагенитальная патология и вторичная, которая появилась во время беременности. Особенности клинического течения артериальной гипотонии у наблюдавшихся женщин оценивали путем заполнения специально разработанной карты, включающей все этапы обследования пациенток в течение всей беременности.

Ультразвуковое исследование плода проводилось в соответствии с практическими рекомендациями ISUOG(Международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии) в скрининговых сроках: 12-13, 20-21, 32-34 недель беременности на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «AlocaSSD 1400», «AlocaSSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония). Состояние плаценты оценивалось по степени ее зрелости, изменение которой свидетельствовало о хронической плацентарной недостаточности. Оценивались следующие визуальные изменения в плаценте при ультразвуковом исследовании: изменение толщины плаценты, преждевременное созревание плаценты с обнаружением множественных кистозных образований, кальцинатов, расширенных межворсинчатых пространств. Всего проведено 788 исследований.

Ультразвуковая доплерография проводилась для диагностики нарушения маточно-плацентарного и плодового кровотока в сроках 20-26, 30-34 и 37-40 недель по индексу резистентности, пульсационному индексу и систолодиастолическому отношению в соответствии с практическими

рекомендациями ISUOG (Международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии) на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «AlocaSSD 1400», «AlocaSSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония). Проведено 494 доплерографических исследований.

Кардиотокография плода. Для более качественной оценки состояния плода исследование проводили после 26 недель беременности с использованием аппаратов: МАК-02 «Ч» (Россия), SonicaidTeamFetalMonitorOxfordInstrument (Великобритания), с частотой ультразвукового датчика 1,5 МГц по кардиотокограмме. Проводили анализ показателей кардиотокограммы в соответствии со стандартом «Основы кардиотокографии» (2010), «Акушерство и гинекология» (2017).

Проведено 759 КТГ плода – 564 беременным группы наблюдения и 195 женщинам группы сравнения.

Клиническая оценка состояния новорожденных. С целью определения состояния новорожденного оценивались следующие критерии: адаптационные возможности ЦНС по 5 важным признакам: частота сердечных сокращений, характер дыхательных движений, тонус мышц, цвет кожи, выраженность безусловных рефлексов с последующей регистрацией баллов по Апгар; морфофункциональных – масса тела, рост, окружность головы, окружность груди; признаков доношенности - рождение в сроки с 37 по 42 неделю беременности; признаков зрелости. В период наблюдения в условиях родильного дома обращалось внимание на различные нарушения раннего неонатального периода в состоянии здоровья новорожденного.

Морфологические методы исследования плаценты. Гистологическое исследование плаценты согласно стандартным методикам проводилось с окраской срезов по Ван-Гизону в Республиканском детском патолого-анатомическом бюро г. Ижевска. Заключение результатов патогистологического исследования плаценты выдавалось в соответствии с экспертно-компьютерной системой прогнозирования состояния здоровья детей [90]. Изучено состояние 141 последа родильниц группы наблюдения и

56 практически здоровых женщин.

Определение показателей обмена соединительной ткани

Исследование свободного гидроксипролина в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча и околоплодные воды) изучали по методу, предложенному R.E. Neuman, M.A. Logan(1950) и модифицированному П.Н. Шараевым и соавт. (1981) с использованием парадиметиламино-бензальдегида. Методика определения его базировалась на принципе окисления гидроксипролина хлорамином Б и конденсации продуктов окисления с парадиметиламинобензальдегидом [30]. После сбора биологическую жидкость (кровь, мочу и околоплодные воды) отстаивали для осаждения белков в течение 60 минут, затем центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотов/минуту и для исследований брались надосадок [30].

По калибровочной шкале содержание свободного гидроксипролина рассчитывали в микромолях на 1 литр биологической жидкости (мкмоль/л), в плацентарной ткани в миллимолях на 1 кг сухой обезжиренной плацентарной ткани (ммоль/кг), с последующими пересчетом по формуле в биологических жидкостях: $СГ=ОП*1,91*1000$ (мкмоль/л) и в плаценте: $СГ=ОП*76,3$ (ммоль/кг)

Определение коллагенолитической активности в сыворотке крови, моче, околоплодных водах и плаценте изучали методом инкубации ферментсодержащей биологической жидкости с коллагеном и последующем определении продуктов распада этого белка по гидроксипролину [30], содержание выражали в микромолях гидроксипролина на 1 грамм белка за 1 час (мкмоль/г/ч) с пересчетом по формуле в биологических жидкостях: $КА=ОП*20,73*1000$ (мкмоль/г/ч), в плаценте: $КА=ОП*77,05$ (мкмоль/г/ч)

Определение суммарного коллагена и его фракций, свободного гидроксипролина в плацентарной ткани выражали в миллимолях гидроксипролина на 1 кг сухой обезжиренной плацентарной ткани (ммоль/кг), с пересчетом по формуле: $СК, ФК= ОП*76,3$ (ммоль/кг)

Определение магния в сыворотке крови проводилось строго натощак до беременности, в первом, втором и третьем триместрах беременности и перед родами на биохимическом анализаторе «ClimaMC-15» (Испания, 2012) с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов.

Статистическая обработка полученных результатов

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете *MicrosoftExcelXP*. Для последующего анализа использовали статистическое программное обеспечение *Statistica 6.0*, параметрические и непараметрические методы анализа. Сравнение двух независимых групп проводили с помощью критерия Стьюдента. Для исследования взаимосвязей количественных признаков друг с другом рассчитывали коэффициенты Пирсона и Спирмена [67].

Для оценки факторов риска развития ПН проведен расчет отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

Расчет ОШ заболеваемости проводили по формуле: $OШ = (A/B)/(C/D)$, где А – количество пациентов в изучаемой группе, имеющих данный признак; В – количество пациентов в изучаемой группе, не имеющих данного признака; С - количество здоровых пациентов с данным признаком; D – количество пациентов, не имеющих данного признака.

Для оценки значимости ОШ рассчитываются границы 95% доверительного интервала.

Статистическая значимость выявленной связи между исходом и фактором риска, связана с тем, что даже при невысоких значениях отношения шансов, близких к единице, может оказаться существенной и должна учитываться в статистических выводах. И, наоборот, при больших значениях ОШ, показатель оказывается статистически незначимым, и, следовательно, выявленной связью можно пренебречь.

Отношение шансов равное 1, свидетельствует, что исследуемое событие имеет равные шансы в обеих группах. Отношение шансов, превышающее 1 – событие имеет больше шансов быть в первой группе;

отношение шансов меньше 1 – событие имеет меньше шансов в первой группе. ОШ только положительная величина.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Основой для проведения эффективных лечебно-диагностических мероприятий и совершенствования медицинской помощи беременным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипотонией является изучение влияния их на течение беременности и родов и точный учет форм их проявления.

Изучение распространенности указанной патологии у беременных и женщин фертильного возраста в популяции Удмуртской Республики до настоящего времени не проводилось. Эпидемиология указанных заболеваний в популяции во многом обусловлена экологическими, географическими, демографическими и социально-экономическими причинами. Республика «Удмуртия» расположена своеобразно географически, подразделяясь на северный (граничащий с Пермской и Кировской областями), южный (граничащий с Татарстаном и Кировской областью) и центральный регионы. По климатическим условиям и экологическому состоянию эти регионы (если так можно назвать) отличаются друг от друга. В районах северного региона в сороковых годах проводились работы с обогащенным ураном, в районах южного и центрального региона имеется складирование химического оружия, в центральном регионе сосредоточено сталелитейное и пластмассовое производство. Среднегодовая разница температуры северного и южного регионов составляет 3-8°C.

В республике преобладает городское население, которое составляет 69,5%.

Совместно с терапевтом мы изучили патоморфоз соединительнотканной дисплазии и артериальной гипотонии в Удмуртии, то есть общее изменение заболеваний, ряд сдвигов в общей характеристике болезней, происходящих под влиянием экологических факторов, профилактических лечебных мероприятий и изменений социально-бытовых условий. В связи с чем, проведено изучение их распространенности у беременных для отработки оптимизации им акушерской помощи. Для этого мы использовали скрининговое исследование среди беременных, взятых под наблюдение по поводу вынашивания беременности.

В нашем исследовании мы использовали классификацию Я.В. Мусаевой (2006) для оценки исходной артериальной гипотонии у беременных с использованием критериев исключения её: увеличение камер сердца, наличие диастолических шумов, повышение концентрации острофазных белков, изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета, нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности.

При первичном обращении пациентки по поводу беременности мы провели анкетирование 20746 женщин по выявлению заболеваний сердечно-сосудистой системы. Из них 2425 указали на наличие заболеваний ССС(11,7%). При первом скрининг-тесте, который проводился по вопроснику, частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных в различных лечебных учреждениях республики колебалась от 6% до 17% или от 1,6 до 30,0 на 100 беременных, поступивших под наблюдение, что соответствовало 3 месту в структуре экстрагенитальной патологии. В последние годы имеется тенденция к увеличению сердечнососудистой патологии у беременных (таблица 5).

Таблица 5 -Частота сердечно-сосудистой патологии беременных, поступивших под наблюдение (на 100 беременных)

Город-район	Обследование до скрининга	Обследование при скрининге
УР	4,8	13,1
города УР	5,4	18,7
село УР	1,7	7,4
Ижевск	1,6	23,4
Центральный регион	2,1	7,1
Южный регион	2,5	9,0
Северный регион	2,1	6,2

В среднем по УР частота сердечнососудистой патологии на 100 беременных, поступивших под наблюдение, составила 13,1. Среди жительниц городов республики – 18,7 и жительниц сельской местности – 7,4.

Нами установлена высокая распространенность АГ на 100 беременных, взятых под наблюдение в городе Ижевске – 4,4; в районах северного региона – 2,3; в районах южного региона, расположенных в Прикамье и центрального – 2,0 (таблица 6).

Таблица 6 -Распространенность АГ, взятых под наблюдение (на 100 беременных)

Город-район	Количество беременных n=20746	Количество больных АГ	Распространенность
Города УР	13145	354	2,7
Село УР	7601	162	2,1
Ижевск	5241	229	4,4
Центральный район	2348	48	2,0
Южный район	2458	50	2,0
Северный район	2795	64	2,3

Учитывая высокий процент АГ у беременных, мы оценили распространенность пациенток с «пограничным» артериальным давлением среди беременных (АД менее 120/80 мм.рт.ст. и выше 100/60 мм.рт.ст.). Из 20746 беременных, взятых под наблюдение в УР, 907 (22,8%) было беременных с «пограничным» артериальным давлением, в среднем составило $4,47 \pm 1,2$ (таблица 7).

Таблица 7 -Распространенность «пограничной» АГ у беременных, взятых на учет (на 100 беременных)

Город-район	Количество беременных n=20746	Количество беременных с «пограничной» АГ	Распространенность
Города УР	13145	1721	13,1
Село УР	7601	529	7,0
Ижевск	5241	789	15,1
Центральный район	2348	51	2,2
Южный район	2458	48	2,0
Северный район	2795	69	2,5

Нами установлено, что в 2 раза чаще «пограничное» артериальное давление у беременных, проживающих в городах, особенно в Ижевске, чем в сельской местности.

Из 2425 беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы проживали в городах 2000 (82,5%) и 425 (17,5%) в сельской местности, все женщины были под наблюдением участковых акушеров-гинекологов и терапевтов, по показаниям у врачей другой специальности.

Социальный статус беременных характеризовался следующими особенностями. Среди организованного населения 742 женщины (67,5%) имели профессию рабочего, 358 (32,5%) были служащие. В основном, они проработали на предприятии более 10 лет. Социальная структура неорганизованного населения отличалась. Из 1325 обследованных лишь 325 беременных (24,5%) имели рабочие профессии, 468 (35,4%) - служащими, 322 (24,3%) были безработными, 158 (11,9%) – домохозяйками, 52 (3,9%) – учащимися и студентами.

Отмечено заметное снижение числа беременных с патологией сердечно-сосудистой системы среди работающего населения, особенно в последние годы, и рост числа указанных беременных среди домохозяек, безработных и учащейся молодежи.

Из общего числа опрошенных 1723 женщины (71,0%) имели первый брак, 281 пациентка (11,6%) – второй браки 421 (17,4%) были одиноки.

Из анамнеза удалось выяснить, что у 321 (13,2%) один из родителей страдал соединительнотканной дисплазией, и у 568 (23,4%) страдали брат или сестра, соответственно артериальная гипотония была у 228 (9,4%) и у 429 (17,7%). В связи с чем, 36,5% пациенток имели риск наследования патологии соединительной ткани.

При проведении углубленного обследования в структуре сердечно-сосудистой патологии у каждой третьей - 710 (29,3%) беременной выявлена первичная АГ, установленная до беременности. И у 363 (15,3%) - дисплазия соединительной ткани. Фактически каждая девятая беременная при взятии на диспансерное наблюдение страдала артериальной гипотонией и каждая седьмая соединительнотканной дисплазией. Особо следует выделить высокий процент 303(28,2%) их сочетания, отягощающего течение гестации.

Характеристика распространения указанной соматической патологии у беременных УР с заболеваниями сердечно-сосудистой системы представлена в таблице 8.

Таблица 8 -Характеристика АГ и НДСТ у беременных Удмуртской республики(P±m)

Город-район	АГ n=710		НДСТ n=363			
			НДСТ 1 степени n=289		НДСТ 2 степени n=74	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Ижевск	404	56,9	153	52,9	43	58,1
По Республике	306	43,1	136	47,1	31	41,9
Центральный регион	117	38,2	60	44,1	17	54,8
Южный регион	91	29,7	32	23,5	5	16,1
Северный регион	98	32,1	44	32,4	9	29,1

Основная масса пациенток, страдающих до беременности АГ и НДСТ, проживала в городе Ижевске с АГ 404 (56,9%) и НДСТ 196 (54,0%) беременных. В то же время в городах Удмуртской республики проживало соответственно 218 (71,2%) и 110 (65,9%) и в сельской местности, 88 (28,8%)

и 57 (34,1%). Обращает внимание, что у жительниц села АГ выявлена в 3,5 раза и НДСТ в 1,9 раза реже, чем у жительниц города. Число женщин с сочетанной патологией преобладает среди городского населения, в Ижевске из 196 анкетированных с НДСТ у 157 (80%) выявлена АГ. Обращает внимание, что в центральном регионе республики проживает наибольшее число изучаемых больных. Факторный анализ среди беременных данной патологии показал, что группирование город-село является несущественным, так как демографическая структура населения УР представлена отношением города к селу как 3:1.

При указанной распространенности анализ соотношения числа АГ к НДСТ у беременных по данным проспективного анализа в городской и сельской местности показал, что в городах республики выше число беременных с АГ на фоне НДСТ - 642 из 2000 (32,1%) при снижении их числа в сельской местности – 114 из 425 (26,8%). В то же время, частота АГ среди беременных городов республики возросла до 38,6% при уменьшении ее в сельской местности до 25,1%.

Обнаружена зависимость частоты сочетания мзучаемой патологии от географических и климатических условий. Установлено, что при общем снижении числа заболеваний у жительниц сельской местности наблюдается рост его у беременных, проживающих в северных районах республики.

РЕЗЮМЕ

В различных лечебных учреждениях республики Удмуртия частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных колеблется от 6% до 17%, артериальная гипотония и недифференцированная дисплазия соединительной ткани находятся на 3 месте в их структуре. Высокая распространенность их у беременных, проживающих в городах республики, и особенно в г. Ижевске. Наблюдается увеличение числа беременных с АГ среди жительниц северных районов и неорганизованного населения.

Мы не встретили в доступной нам литературе данных о частоте встречаемости сочетания АГ и НДСТ в популяции и среди беременных. Заслуживает внимания высокая частота женщин с «пограничным» артериальным давлением. Особо следует выделить, что наличие АГ и «пограничного» АД на фоне НДСТ не входит в критерии оценки таких грозных осложнений гестации, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, гипоксия и задержка развития плода.

Все вышеуказанное позволяет считать, что в современных социально-экономических условиях г. Ижевск и северный регион Удмуртской Республики, являются районами высокого риска на материнские и перинатальные потери. Это ещё раз подтверждает медицинскую и социальную значимость изучаемой проблемы.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СОМАТИЧЕСКОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

4.1. Особенности состояния соматического здоровья у беременных с артериальной гипотонией и соединительнотканной дисплазией.

При оценке анамнеза выявлено, что каждая вторая работающая пациентка имела контакт с вредными условиями труда, ведущими среди которых были высокие психоэмоциональные нагрузки на работе. Наличие вредных факторов на производстве, значительные физические нагрузки, погрешности в питании, табакокурение, употребление алкоголя, что способствовало росту числа женщин в период гестации с патологией сосудистой системы и метаболизма соединительной ткани.

Анализ ранее перенесенных заболеваний со стороны патологии других органов и систем показал, что пациентки с соединительнотканной дисплазией в детстве были часто болеющими детьми (приложение 2).

Из анамнеза обследуемых женщин достоверно чаще были инфекционные заболевания ($p < 0,05$), заболевания верхних дыхательных путей – $68,5 \pm 5,3$, желудочно-кишечного тракта – $57,9 \pm 5,7$, мочевыделительной системы – $48,6 \pm 5,1$, болезни глаз $43,2 \pm 3,3$, ожирение $29,7 \pm 3,8$, ($p < 0,001$), бронхолегочной системы – $36,9 \pm 3,9$, и расстройства психоэмоционального состояния $28,8 \pm 4,1$ ($p < 0,01$).

Анализ соматических заболеваний у обследованных женщин до настоящей беременности показан в приложении 3.

У большинства пациенток имело место сочетание нескольких нозологий.

В связи с чем, профилактикой нарушений соединительнотканной дисплазии и АГ у женщин в течение гестации является лечение соматических

заболеваний инфекционного и эндокринного характера, исправления осанки, болезней глаз, крови до зачатия. Ведение указанных беременных акушером-гинекологом должно быть совместным с терапевтом или кардиологом для решения вопроса о сроке и методах родоразрешения, а также коррекции обменных нарушений.

Соматический анамнез у всех женщин был отягощен (таблица 9).

Таблица 9 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных (P±m)

Рубрика МКБ X	Группы								
	Основная n=89			Сравнения n=52			Контроля n=56		
	абс. Ч.	P±m	ранг	абс. Ч.	P±m	ранг	абс. Ч.	P±m	Ранг
098. Инфекционные заболевания	78	87,6±3,5***	II	47	90,4±4,1***	II	19	33,9±6,1	I
099.0 Заболевания крови	49	55,1±5,3***	III	16	43,8±5,4***	V	11	19,6±5,3	III
H53. Заболевания глаз	29	32,6±5,0*	VII	17	32,7±5,6*	VI	9	16,1±4,9	V
099.4. Заболевания ССС	89	100***	I	52	100,0***	I	7	12,5±4,4	VI
099.6. Заболевания ЖКТ	44	49,4±5,3***	IV	26	50,0±6,9**	III	15	26,8±5,9	II
099.5. Заболевания органов дыхания	32	35,9±5,1*	VI	18	34,6±5,6	IV	10	17,9±5,0	IV
Заболевания опорно-двигательного аппарата	78	87,6±3,5***	II	48	92,3±3,8	II	2	3,5±1,2	VI
023. Заболевания МВС	39	43,8±5,3	V	26	50,0±6,9***	III	11	19,6±5,3	III

Примечание: показатель сравнения между группами: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

При взятии на диспансерное наблюдение частота соматической патологии основной группе в среднем на одну пациентку была 4,0

заболевания, что не отличалось от группы сравнения - 3,8($p>0,05$) и была в 2,5 раза выше контрольной группа – 1,5.

В структуре заболеваемости первое ранговое место у беременных занимали заболевания ССС, второе - поделили болезни опорно-двигательного аппарата и инфекционные заболевания, третье в основной - болезни системы крови и в группе сравнения заболевания МВС и ЖКТ. В группе контроля первое ранговое место занимали инфекционные заболевания, второе заболевания ЖКТ, третье – заболевания крови.

При настоящей беременности женщин беспокоили различные проявления астенического синдрома, сосудистых нарушений и респираторного синдрома (рисунок 7).

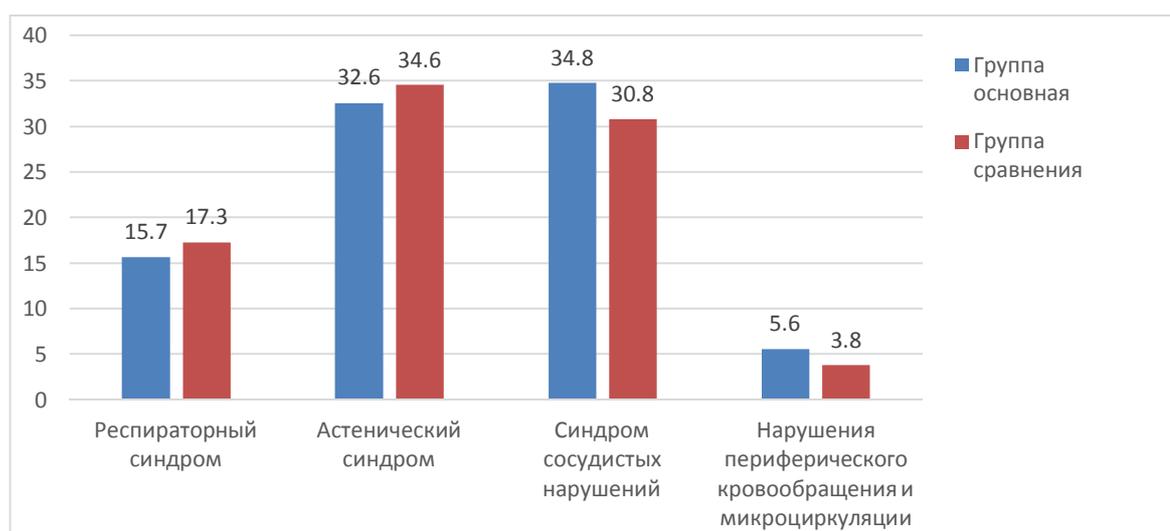


Рисунок 7. Характеристика жалоб у беременных ($P\pm m$)

Астенический синдром один из проявлений НДСТ, выявлен у каждой третьей беременной (в основной группе $32,6\pm 4,5$ и в группе сравнения $34,6\pm 4,6$), который клинически проявлялся слабостью, вялостью, общим недомогание.

Респираторный синдром характеризовался жалобами на чувство нехватки воздуха соответственно (у $3,4\pm 2,3$ и $3,8\pm 1,9$), одышку при незначительном физическом, эмоциональном напряжении ($5,6\pm 2,9$ и $5,8\pm 2,7$),

непереносимостью душных помещений ($6,7 \pm 2,9$ и $7,7 \pm 2,5$). Нередко указанное состояние сопровождалось сердцебиением, головокружением и повышенной потливостью.

У каждой третьей женщины выявлен синдром сосудистых нарушений в виде головных болей постоянного или приступообразного характера ($13,5 \pm 3,6$ и $11,5 \pm 3,2$), головокружений, причиной которых, по мнению женщин, являлись психоэмоциональные нагрузки ($13,5 \pm 3,6$ и $13,5 \pm 3,4$), предобморочного состояния ($5,6 \pm 1,8$ и $3,8 \pm 1,5$) и обмороков ($2,2 \pm 1,3$ и $3,8 \pm 2,1$). Достаточно редко были жалобы, характеризующие изменения периферического кровообращения и микроциркуляции.

У наблюдаемых женщин до беременности в 2,2 раза чаще были заболевания органов малого таза в сравнении с пациентками группы контроля (таблица 10).

Таблица 10 - Структура гинекологических заболеваний у обследуемых женщин ($P \pm m$)

Рубрика МКБ X	Группы								
	Основная n=89			Сравнения n=52			Контроля n=56		
	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг
N 70. ХВЗОМТ	45	$50,6 \pm 5,3^{***}$	I	22	$42,3 \pm 6,4^{**}$	I	13	$23,2 \pm 5,6$	I
N 72. Заболевания шейки матки	12	$13,5 \pm 3,6$	II	9	$17,3 \pm 5,2$	II	7	$12,5 \pm 4,4$	II
N 83. Кисты яичников	6	$6,7 \pm 2,7$	III	7	$13,5 \pm 4,7$	III	4	$7,1 \pm 3,4$	III
D25.9 Миома матки	4	$4,5 \pm 2,2$	IV	1	$1,9 \pm 1,8$	V	-	-	
N 80. Эндометриоз	2	$2,2 \pm 1,6$	V	2	$3,8 \pm 2,7$	IV	-	-	
Всего	69	$93,5 \pm 10,3^{***}$		41	$78,8 \pm 8,5^{**}$		24	$42,8 \pm 5,1$	
Среднее		0,8			0,8			0,4	

Примечание: показатель сравнения между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

В среднем на каждую пациентку с артериальной гипотонией и НДСТ приходилось 0,8 гинекологических заболеваний, что в 2 раза чаще

практически здоровых – 0,4. В структуре гинекологических заболеваний первое ранговое место занимали ХВЗОМТ, второе – заболевания шейки матки, третье – доброкачественные заболевания яичников.

При клиническом обследовании выявлено, что почти каждая беременная перенесла ИППП (таблица 11).

Таблица 11 -Структура ИППП у беременных (P±m)

	Группы								
	Основная n=89			Сравнения n=52			Контроля n=56		
	аб с. ч.	P±m	Ран г	аб с. ч.	P±m	Ранг	аб с. ч.	P±m	Ранг
098.3. Хламидийная инфекция	24	26,9±4,7* **	III	15	28,8±6,3* **	III	3	5,4±3, 0	III
A63.8. Уреаплазменная инфекция	39	43,8±5,3* **	I	29	55,8±5,7* **	I	6	10,7±4, 1	II
098.3. Микоплазменная инфекция	15	16,9±4,0* **	IV	8	15,4±5,0	IV	2	3,6±2, 6	IV
098.3. Кондиломы	6	6,7±2,7	V	2	3,8±2,7	V	-	-	
098.8. Кандидоз	33	37,1±4,6* *	II	24	46,2±6,9* **	II	11	19,6±5, 3	I
A51. Lues	3	3,4±1,9	VI I	1	1,9±1,8	VI	-	-	-
098.3. Трихомонадная инфекция	5	5,6±2,4	VI	2	3,8±2,7	V	-	-	-
Всего	125	140,4±21, 2***		81	155,8±13, 8***		22	39,3±6, 1	
Среднее		1,3			1,2			0,4	

Примечание: показатель сравнения между группами: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

У обследуемых пациенток достоверно чаще в анамнезе выявлена ИППП (p<0,001), в том числе хламидийная 27,9±5,2, кандидозная - 41,6±5,8

($p < 0,001$) и условно-патогенные инфекции: уреаплазменная – $49,8 \pm 5,5$ и микоплазменная – $16,2 \pm 4,6$ ($p < 0,001$).

Учитывая достоверно значимые изменения до беременности 89 пациенткам, обратившимся по поводу подготовки к беременности, применялась усовершенствованная тактика ведения гестации, 52 женщины получили традиционную подготовку к родам в соответствии с приказом МЗ РФ №572н, нозологическая форма (код МКБ –X) – O26.5.

Пациентки основной группы прошли усовершенствованную подготовку к планируемой беременности в течение 6 месяцев, включающую: физиопсихопрофилактическую подготовку беременной к рождению ребенка, компоненты «здорового образа жизни», ЛФК, водолечение. Для предупреждения нарушений венозного оттока от нижних конечностей органов малого таза, повышающих риск тромбоэмболических осложнений, исключали длительные пассивные состояния. Учитывая то, что усиление гемодинамической нагрузки может способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений, исключали работу с источниками ионизирующего излучения, сочетания высокой температуры и влажности.

При назначении диеты учитывалось то, что коллаген быстро распадается, обращалось внимание на употребление сыра, мяса, морепродуктов, бобовых, бульонов, фруктов, овощей. Для коррекции метаболизма коллагена использовали витамины А, В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, РР, С, Е, D, минеральные вещества и микроэлементы кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, марганец (Элевит пронаталь по 1 капсуле в день), при необходимости дополнительно назначался магний оротат по 1,5 г в сутки в течение 6 месяцев с учетом противопоказаний и побочных действий.

Учитывая показания к применению Лимонтара – повышение неспецифической реактивности организма беременных женщин, улучшение адаптационных и компенсаторно-защитных возможностей в целях профилактики осложнений гипоксии и гипотрофии плода, невынашивания беременности, астеновегетативных расстройств, и противопоказание –

артериальная гипертензия, мы применяли его пациенткам по 1 таблетке в сутки в течение 10 дней до беременности, в 12-14, 24-26 недель и за 25 дней до родов.

В работе с пациентками мы обращали внимание на наличие признаков соединительнотканной дисплазии, ее клинические проявления, сроки диагностики и профиль артериального давления в течение беременности.

Обращает внимание, что течение беременности сопровождалось изменениями АД (таблица 12).

Таблица 12 -Профиль артериального давления в течение беременности(М±m)

	Группы	
	Основная n=89	Сравнения n=52
Систолическое давление (мм рт ст)		
1 триместр	90,0±7,6	96,0±6,9
2 триместр	102,0±6,2*	118,0±5,5###
3 триместр	105,0±6,0*	120,0±4,8
Диастолическое давление (мм рт ст)		
1 триместр	60,0±8,0	70,0±7,4
2 триместр	70,0±6,9	75,0±7,6
3 триместр	65,0±7,8*	95,0±6,8###

Примечание: показатель достоверности между группами * - $p < 0,05$ и внутри группы: ### - $p < 0,001$.

Установлено, что при применении усовершенствованной тактики ведения беременности, у каждой пятой беременной (19 (21,3%) основной группы характер АГ не изменился.

Обращает внимание, что внутри группы сравнения установлено достоверное повышение систолического АД со второго триместра в среднем до 118,0±5,5 мм. рт. ст. ($p < 0,001$) и диастолического АД с третьего триместра до 95,0±6,8 мм.рт.ст. ($p < 0,001$). В течение беременности, у женщин прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, достоверных изменений систолического и диастолического давления не было ($p > 0,05$). В тоже время систолическое артериальное давление у них со

второго триместра было достоверно ниже такового по отношению к беременным группы сравнения ($p < 0,001$) и третьего триместра соответственно диастолического ($p > 0,05$).

Выявлено достоверное уменьшение жалоб у беременных основной группы (таблица 13).

Таблица 13 -Характеристика жалоб в течение беременности ($P \pm m$)

Жалобы	Группы			
	Основная n=89		Сравнения n=52	
	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$
Респираторный синдром				
1 триместр	16	17,9±3,5	10	15,7±3,4
2 триместр	11	12,4±3,8***	15	30,8±3,2
3 триместр	11	12,4±3,8***	16	28,8±2,2
Астенический синдром				
1 триместр	34	38,2±3,8	21	40,4±3,4
2 триместр	14	15,7±3,7***###	17	32,7±3,7
3 триместр	15	16,8±2,8***##	18	34,6±2,2
Синдром сосудистых нарушений				
1 триместр	29	32,6±3,4*	22	42,3±3,1
2 триместр	18	21,3±2,9***	27	51,9±3,6
3 триместр	17	19,1±2,8***	29	55,8±3,2
Нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции				
1 триместр	8	9,0±3,8	6	11,6±3,4
2 триместр	6	6,7±3,4*	8	15,4±3,5
3 триместр	5	5,6±2,7***###	11	21,2±2,4
Всего	202	227,0±27,8*###	183	351,9,3±23,3

Показатель достоверности между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ и внутри группы по отношению к предыдущему триместру: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

Анализ внутри группы показал, что использование усовершенствованной тактики ведения беременности позволило достоверно снизить с первого триместра беременности частоту жалоб. Установлено, что частота респираторного (12,4±3,8), астенического (15,7±3,7), синдрома сосудистых нарушений (21,3±2,3), периферического кровообращения и микроциркуляции (6,7±3,4) у этих беременных во II триместре достоверно была ниже первого триместра беременности ($p < 0,001$), и стабилизировалась до момента родов по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$). Проводя

анализ между группами, следует указать, что у беременных основной группы по отношению к группе сравнения достоверно снизилась частота респираторного, астенического синдрома ($p < 0,001$), нарушений периферического кровообращения и микроциркуляции уменьшилась в третьем триместре беременности ($p < 0,001$). Снижение частоты синдрома сосудистых нарушений выявлено с первого триместра беременности до родов ($p < 0,001$). Однако у беременных группы сравнения, на фоне высокой частоты указанных синдромов перед родами достоверно чаще беспокоили одышка – $23,6 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).

Таким образом, усовершенствованная тактика ведения беременности позволила снизить частоту клинических проявлений соединительнотканной дисплазии и роста АД в течение беременности.

4.2. Особенности течения беременности на фоне усовершенствованной тактики ведения беременности и родов

Пациентки основной группы обратились в сроке $8,8 \pm 0,4$ недель беременности, в контрольной в $9,2 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). Частота раннего диспансерного наблюдения в группах достоверно не отличалась: основная 85 (95,5%) женщин, сравнения - 49 (94,2%), контроля - 52 (92,9%).

Здоровье пациенток основной группы в I триместре беременности не отличалось группы контроля ($p > 0,05$) (таблица 14).

Отсутствие подготовки к беременности в 1,7 раза увеличило акушерские осложнения. Частота рвоты у беременных при коррекции нарушений обменных процессов была реже $18,0 \pm 3,8$, чем без нее $28,8 \pm 3,7$ ($p < 0,001$). Подобная ситуация выявлена и с угрозой прерывания беременности ($p < 0,05$).

Таблица 14 - Структура осложнений беременности, выявленных в I триместре у женщин сравниваемых групп (P±m)

Нозологическая единица	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
020.0 Угроза прерывания беременности	16	18,0±3,8#	12	28,8±3,7**	9	16,1±4,6
021.0 Рвота беременных	24	27,0±4,5###	24	46,2±4,4***	15	26,8±5,5

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$.

Частота экстрагенитальных заболеваний I триместра в основной группе была реже по отношению к группе сравнения (рисунок 8)

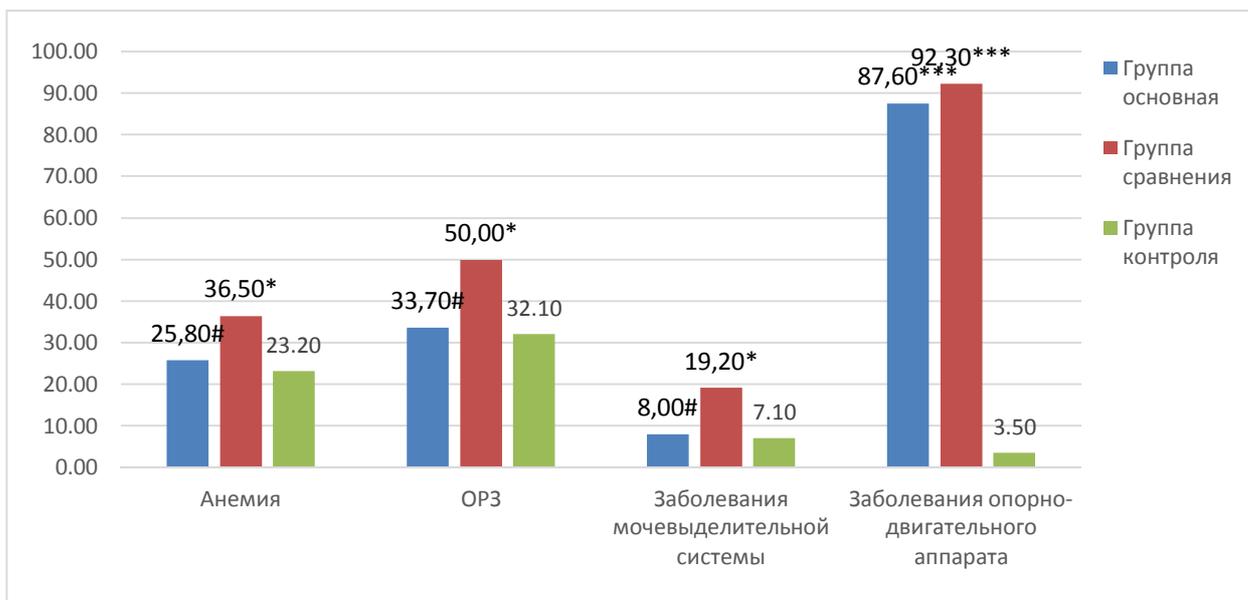


Рисунок 8. Структура экстрагенитальной патологии в I триместре беременности у женщин сравниваемых групп

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$.

Положительный медицинский эффект коррекции патологического состояния подтвержден достоверным снижением частоты патологии со стороны других органов и систем в I триместре беременности. Частота экстрагенитальной патологии, исключая патологию опорно-двигательного аппарата, у беременных основной группы – 0,8 не отличалась от контроля

(0,7), что в 1,6 раза реже, чем у неподготовленных к беременности пациенток (1,3). Частота и степень клинических проявлений заболеваний опорно-двигательного аппарата в I триместре беременности не изменились.

Установлено, что у беременных основной группы в ранние сроки беременности достоверно реже были анемия $25,8 \pm 3,3$, ОРЗ $33,7 \pm 4,4$, ЗМВС $8,0 \pm 3,4$ по отношению к группе сравнения соответственно $36,5 \pm 4,2$, $50,0 \pm 4,4$, $19,2 \pm 3,7$ ($p < 0,05$). Выше указанное, подтверждает медицинскую эффективность усовершенствованной тактики ведения беременности.

Структура осложнений течения беременности у пациенток во II триместре представлены в таблице 15.

Таблица 15 -Характеристика осложнений беременности во II триместре у женщин сравниваемых групп ($P \pm m$)

Нозологическая единица	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$
047.0 УПБ	15	$16,9 \pm 2,2$ ###	17	$32,7 \pm 3,5$ **	19	$17,9 \pm 3,3$
Преэклампсия умеренная	1	$1,2 \pm 1,1$ ###	4	$7,7 \pm 1,7$	-	-
043. Плацентарная недостаточность	3	$3,4 \pm 1,2$ #	5	$9,6 \pm 1,7$ **	1	$1,8 \pm 1,4$
043. Нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока	3	$3,4 \pm 1,2$ #	5	$9,6 \pm 1,7$ **	1	$1,8 \pm 1,4$
036.5 ЗРП	-	-	2	$3,8 \pm 1,2$ **	-	-

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: ** - $p < 0,01$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$.

У беременных группы сравнения в 1,5 раза чаще выявлены осложнения беременности во II триместре по отношению к группе контроля, появились нарушения кровообращения в плаценте и задержка развития плода, которые характерны для сформировавшейся плацентарной недостаточности, и преэклампсия умеренной степени. Применение усовершенствованной тактике ведения беременности позволило достоверно снизить частоту УПБ

до $16,9 \pm 2,2$, по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$) и достичь показателя группы контроля. Частота преэклампсии у них ($1,2 \pm 1,1$), была достоверно реже ($7,7 \pm 1,7$) ($p < 0,001$). Следует указать, что частота плацентарной недостаточности в основной группе $3,4 \pm 1,2$, сопровождающаяся МППК, была в 3 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и не отличалась от контроля ($p > 0,05$). При УЗИ плодов указанных беременных отсутствовала ЗРП.

Во втором триместре в 3 раза чаще у беременных выявлены соматические заболевания (рисунок 9).

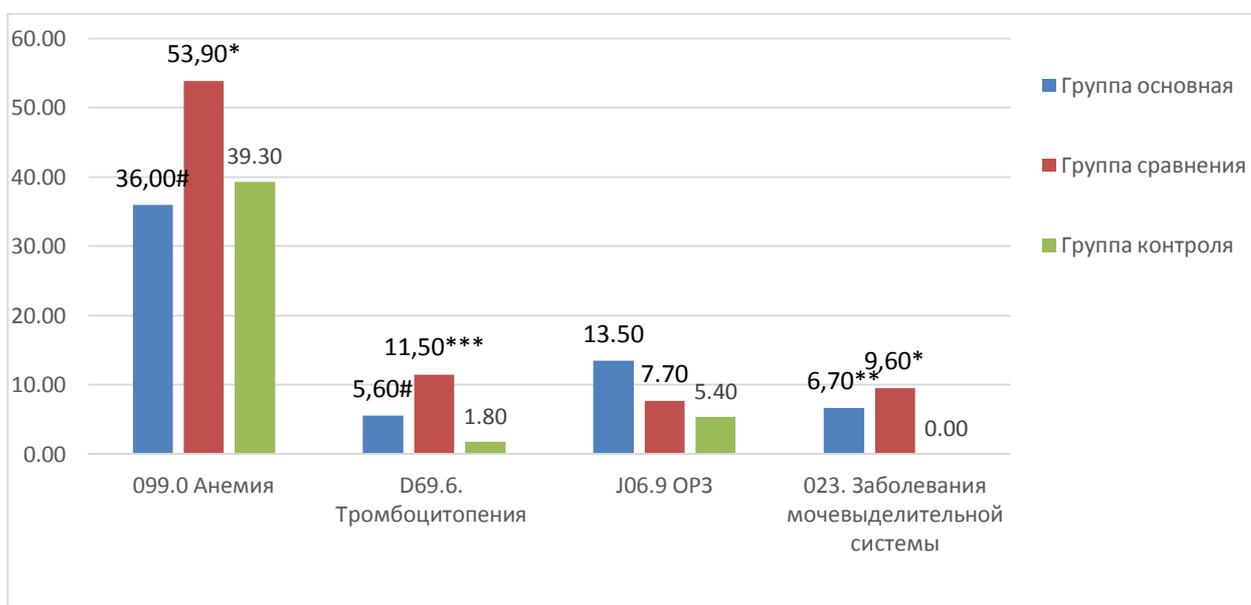


Рисунок 9. Структура экстрагенитальной патологии II триместра беременности

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$.

У беременных основной группы частота соматической патологии не отличалась от группы контроля и была достоверно ниже группы сравнения ($p < 0,05$). По результатам исследования во II триместре беременности применение усовершенствованной тактики ведения беременности позволило достоверно снизить частоту заболеваний крови: анемии до $35,0 \pm 4,5$ (группа сравнения $53,9 \pm 4,5$) и тромбоцитопении до $5,6 \pm 1,8$ (группа сравнения $11,5 \pm 2,2$) ($p < 0,05$).

По отношению к I триместру во II триместре беременности у женщин основной группы незначительно возросла частота анемии при отсутствии достоверности с $25,8 \pm 3,3$ до $36,0 \pm 4,5$ ($p > 0,05$). В тоже время она достоверно возросла в контрольной группе с $23,2 \pm 5,2$ до $39,3 \pm 6,0$ ($p < 0,05$) и в группе сравнения с $36,5 \pm 4,2$ до $53,9 \pm 4,5$ ($p < 0,001$).

Не изменилась частота заболеваний опорно-двигательного аппарата, но усилилась степень тяжести клинических симптомов, в частности боли в грудном отделе позвоночника и пояснице - у 59 (75,6%) беременных основной группы, что в 1,2 раза реже группы сравнения – 45 (93,8%), тяжесть и боли в ногах, соответственно, у 30 (38,5%) и у 28 (58,3%) (в 1,5 раза реже).

Осложнения беременности у женщин обследуемых групп в III триместре показаны в таблице 16.

Таблица 16 - Структура осложнений беременности в III триместре у женщин сравниваемых групп

Нозологическая единица	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
047.0 Угроза преждевременных родов	8	$9,0 \pm 2,8####$	12	$23,1 \pm 2,8***$	4	$7,4 \pm 2,6$
Преэклампсия умеренная	5	$5,6 \pm 2,1####$	9	$17,37 \pm 2,4***$	2	$3,6 \pm 2,1$
043. Плацентарная недостаточность	5	$5,6 \pm 2,1####$	8	$15,4 \pm 2,2***$	1	$1,8 \pm 1,4$
043. Нарушения МППК по доплеру 1 степени	4	$4,5 \pm 1,6####$	7	$13,4 \pm 2,2**$	1	$1,8 \pm 1,4$
036.5. ЗРП	4	$4,5 \pm 1,6####$	8	$15,4 \pm 2,2**$	2	$3,6 \pm 2,1$
036.3 Гипоксия плода	2	$2,2 \pm 1,2\#$	5	$9,6 \pm 1,4^*$	1	$1,8 \pm 1,4$

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, #### - $p < 0,001$.

Применение усовершенствованной тактики ведения беременности, привело к снижению частоты осложнений в III триместре, которая достоверно не отличалась от группы контроля ($p > 0,05$). У женщин при традиционном ведении гестации по отношению к группе контроля достоверно чаще выявлено нарушение маточно-плодово-плацентарного кровообращения – $13,4 \pm 2,2$ ($p < 0,01$), что характерно для клинического проявления хронической плацентарной недостаточности – $13,4 \pm 2,2$ ($p < 0,001$), ведущей к хронической гипоксии плода – $9,6 \pm 1,4$ ($p < 0,05$), ЗРП – $15,4 \pm 2,2$ ($p < 0,01$) и угрозе преждевременных родов – $23,1 \pm 2,8$ ($p < 0,001$). В тоже время у беременных основной группы по отношению к группе сравнения, достоверно реже была угроза преждевременных родов, плацентарная недостаточность с нарушением плодово-плацентарного кровотока ($p < 0,001$), а также гипоксия ($p < 0,05$) и ЗРП ($p < 0,001$). Следует сказать, что частота умеренной преэклампсии была соответственно $6,7 \pm 2,1$ и $17,3 \pm 2,4$, что в 2,6 раза реже ($p < 0,001$). Анализируя особенности течения беременности у наблюдаемых нами женщин хронологически следует указать, что в III триместре у беременных основной группы частота осложнений беременности была ниже II триместра, особенно УПР с $16,9 \pm 2,2$ снизилась до $9,0 \pm 2,8$ ($p < 0,01$). У беременных группы сравнения при незначительном снижении числа УПР ($p < 0,05$) частота ПН и ЗРП достоверно возросли по отношению ко второму триместру ($p < 0,001$).

Встречаемость соматических заболеваний в III триместре представлена в рисунке 10.

В III триместре беременности анемия выявлена достоверно реже у беременных основной группы по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) и незначительно чаще группы контроля ($p < 0,05$). Особо следует указать, что число тромбоцитопений в основной группе достоверно снизилось (в 3 раза) по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$). В то время как, с увеличением срока беременности достоверно возросла частота тромбоцитопении у беременных группы сравнения ($p < 0,001$).



Рисунок 10. Структура экстрагенитальной патологии III триместра беременности у сравниваемых групп

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ### - $p < 0,001$.

В связи с высокой частотой соматических и акушерских осложнений гестации беременные основной группы в 2 раза реже проходили лечение.

Заслуживает внимание, что в III триместре в 5 раз реже соответственно – 2 (2,2%) и – 6 (11,5%) невропатологом поставлен диагноз остеохондроз.

Применение усовершенствованной тактики ведения беременности позволило нормализовать обмен магния в организме беременных (таблица 17).

Таблица 17 - Концентрация ионов магния в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатель	Группы								
	Основная n=89				Сравнения n=52				Конт роля n=15
	До беремен ости	1 тримест р	2 тримест р	Перед родами	До беремен ости	1 тримест р	2 тримест р	Перед родами	
Уровень Mg, моль/ л	0,68±0, 06***	0,81±0, 03###	0,81±0, 03###	0,84±0, 02###	0,67±0, 04***	0,62±0, 06***	0,66±0, 08***	0,68±0, 06***	0,82± 0,06

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - $p < 0,001$; внутри группы: ### - $p < 0,001$.

Обращает внимание, что концентрация магния в сыворотке крови у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани достоверно ниже пациенток, чем без нее ($p < 0,001$).

Коррекция метаболических процессов до и во время беременности позволила нормализовать в среднем концентрацию магния в сыворотке крови в первом триместре беременности и сохранить ее до родов ($p < 0,001$). При отсутствии усовершенствованной тактике ведения беременности концентрация магния в течение беременности оставалась достоверно ниже ($p < 0,001$).

Из вышеуказанного следует, что АГ в сочетании с НДСТ оказывает отрицательное влияние на беременность и способствует более высокой частоте осложнений гестации. Использование усовершенствованной тактики ведения беременности позволило нормализовать концентрацию ионов магния в сыворотке крови в первом триместре и сохранить её до родов, улучшить течение беременности и достоверно снизить частоту ее осложнений и соматической патологии.

4.3. Особенности течения родов и послеродового периода при применении усовершенствованной тактики ведения беременности и родов

Беременность закончилась срочными родами у 86 (96,6%), что достоверно чаще, чем у женщин с традиционной подготовкой к родам 43 (82,7%) и практически здоровых 55 (98,2%) ($p < 0,05$) в сроке $38,9 \pm 1,6$ недель и $38,2 \pm 1,8$ недель.

Роды в срок у рожениц основной группы $96,6 \pm 2,4$ по частоте не отличались от группы контроля $98,2 \pm 2,1$ ($p > 0,05$). В то же время у рожениц группы сравнения $82,7 \pm 2,7$ они были достоверно реже группы контроля и основной ($p < 0,001$). Частота преждевременных родов у них $3,4 \pm 1,4$ достоверно не отличалась от группы контроля $1,8 \pm 1,2$ ($p > 0,05$) и была в 5 раз реже группы сравнения $17,3 \pm 1,7$ ($p < 0,001$) (рисунок 11).

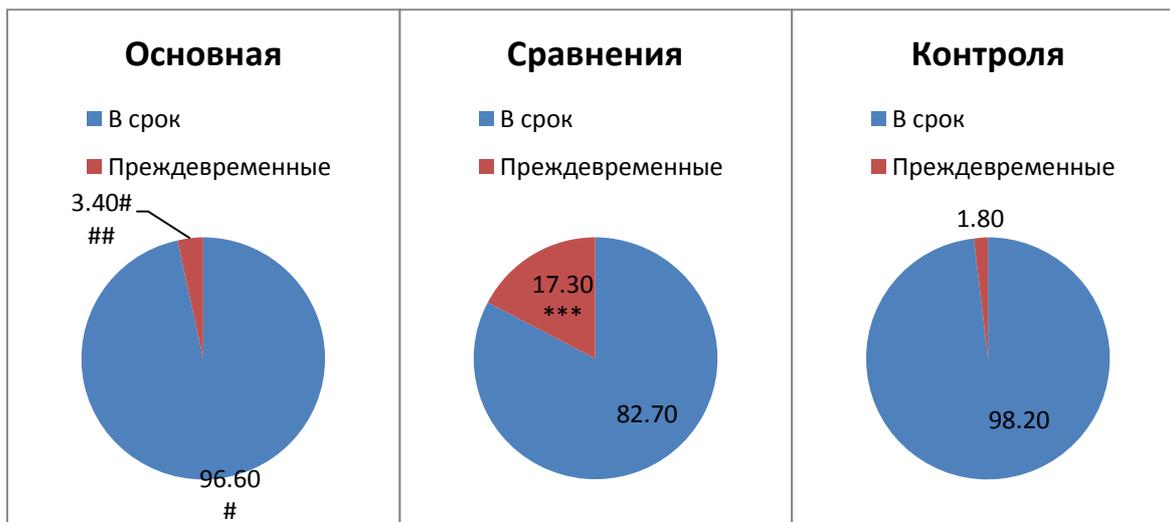


Рисунок 11. Характеристика сроков родов беременных сравниваемых групп ($P \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ####- $p < 0,01$.

У рожениц, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, продолжительность родов не отличалась от группы контроля, тогда как первый, второй период родов ($p < 0,05$) и общая продолжительность родов ($p < 0,01$) у рожениц группы сравнения были более длительными (таблица 18).

Таблица 18 - Характеристика длительности родов у рожениц сравниваемых групп ($M \pm m$)

Период родов	Группы		
	Основная n=89	Сравнения n=52	Контроля n=56
Первый период, час/мин.	7,2±0,4	8,3±0,4*	6,5±0,2
Второй период, мин.	14,1±1,8	19,8±1,6*	13,5±1,6
Третий период, мин.	6,0±0,9	7,1±1,2	5,8±0,7
Общая продолжительность родов, час.	7,4±0,4	9,0±0,4**	7,1±0,2

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Длительность родов была в прямой корреляционной зависимости высокой степени тесноты связи ($r=+0,31$, $p<0,05$) по отношению к частоте слабости родовой деятельности.

У женщин с АГ и НДСТ самым частым осложнением родов было несвоевременное отхождение околоплодных вод (рисунок 12).

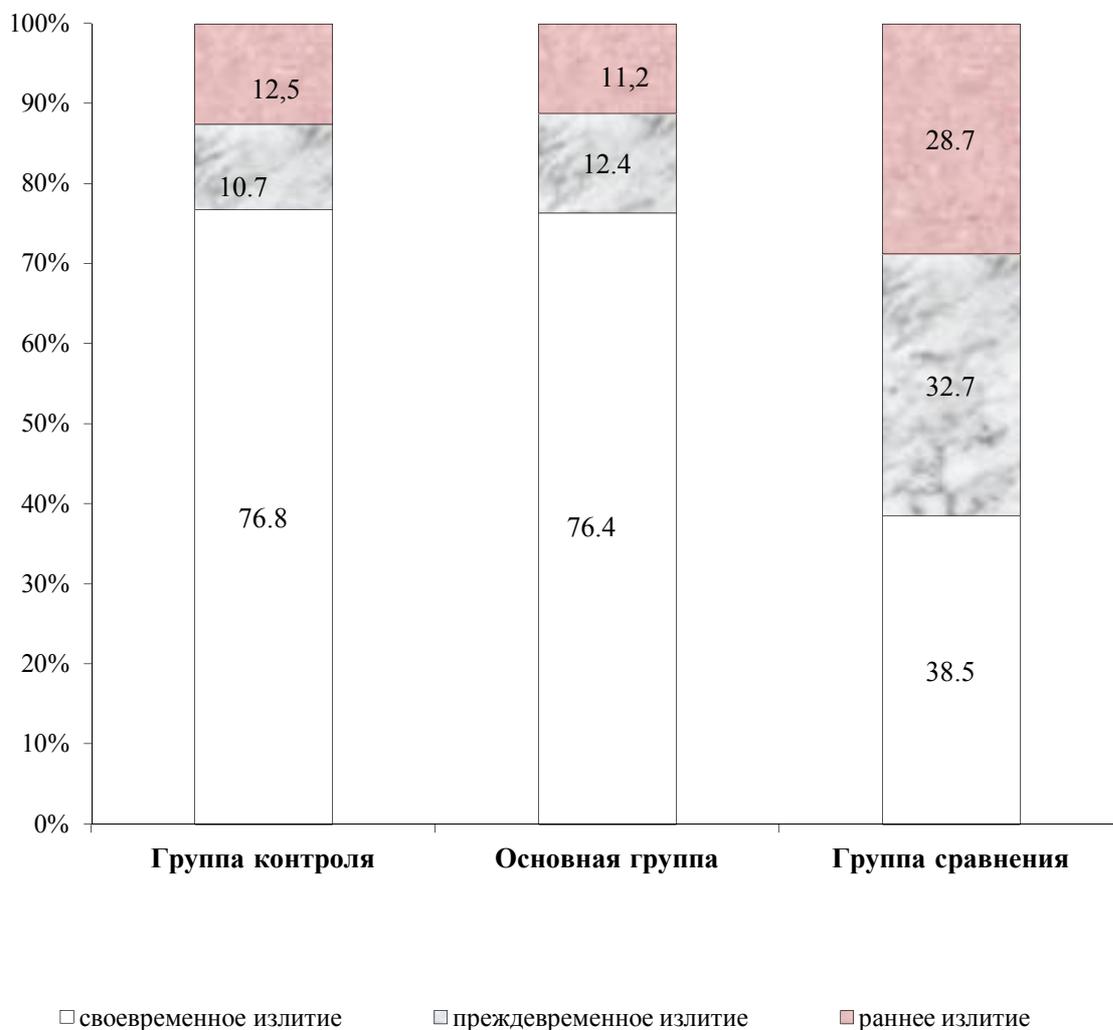


Рисунок 12. Характеристика временного излития околоплодных вод у беременных (%)

У 68 (76,4±6,4%) рожениц, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, было своевременное излитие околоплодных вод, что соответствовало группе контроля - 43 (76,8±5,9%) ($p>0,05$) и было в 2 раза чаще по отношению к непрошедшим ее - 20 (38,5±4,6%) ($p<0,001$). Частота преждевременного излития околоплодных вод у рожениц была

соответственно у 11 (12,4±3,6%) и у 6 (10,7±4,0%) ($p>0,05$), что в 2,6 раза реже по отношению к непрошедшим усовершенствованную тактику ведения беременности 17 (32,7±3,5%) ($p<0,01$). И раннего излития околоплодных вод - у 10 (11,2±3,8%), у 7 (12,5±5,3%) и у 5 (28,7±4,0%) ($p>0,05$). По длительности безводный период в группах не отличался (6,9±1,7 часа, 7,8±1,2 и 6,1±0,9 часа ; $p>0,05$).

Анализ течения родов показал высокую частоту осложнений у наблюдаемых (рисунок 13).

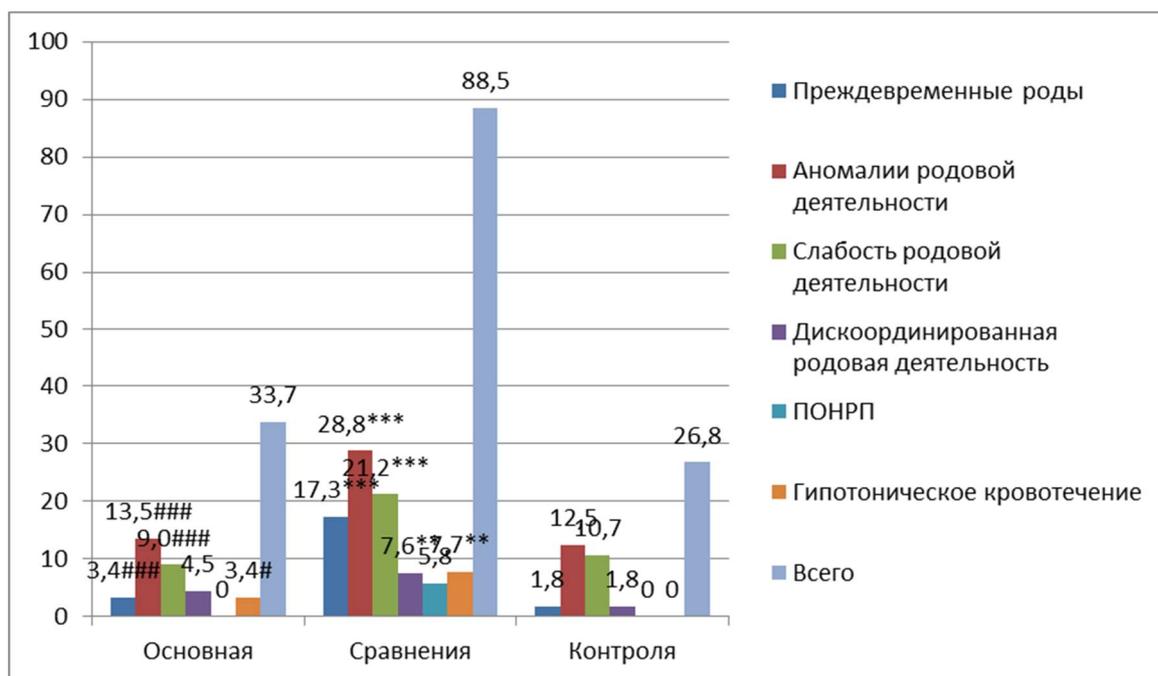


Рисунок 13 - Структура осложнений родов в группах обследуемых пациенток (на 100 обследованных)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$; между основной группой и сравнения: # - $p<0,05$, ### - $p<0,001$.

В процессе проведенного исследования оценивалась взаимосвязь наличия АГ на фоне НДСТ и частоты преждевременных родов. При этом установлено, что при наличии данной патологии у пациенток, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности преждевременные роды были в 5 раз реже (3,4±2,4 и 17,3±2,7 ($p<0,001$)), у них достоверно реже выявлены осложнения родов ($p<0,001$), частота которых не отличалась от

группы контроля ($p>0,05$), в частности аномалии родовой деятельности в виде первичной слабости и дискоординации родовой деятельности ($p<0,001$). ПОНРП установлена у 3 (5,8%) рожениц группы сравнения. Указанные осложнения родов повлекли за собой достоверный рост частоты гипотонического кровотечения – $7,7\pm 1,4\%$ ($p<0,05$). Следует указать, что роженицам с сочетанной патологией достоверно чаще была проведена индукция родовой деятельности с применением мифепристона ($42,7\pm 4,4$ и $45,2\pm 4,6$) ($p<0,01$), ранняя амниотомия, соответственно, $10,0\pm 1,9$ ($8,9\pm 2,6$ и $11,3\pm 3,0$) ($p<0,001$) и стимуляция родовой деятельности в связи с ее слабостью ($6,7\pm 1,6$ и $17,3\pm 3,4$) ($p<0,001$). Обращает внимание, что женщинам основной группы в виду вторичной слабости родовой деятельности в 2 раза реже проведена вакуум-экстракция плода $4,5\pm 2,1\%$ по отношению к группе сравнения $9,6\pm 1,2$ ($p<0,05$). Частота нормальных родов у рожениц прошедших усовершенствованную программу - 77 ($86,5\pm 4,2$) была достоверно выше у не прошедших ее - 34 ($65,4\pm 3,7$) ($p<0,01$).

Величина кровопотери в родах в группах не отличалась ($347,7\pm 42,1$ мл, $272,9\pm 73,6$ мл и $329,0\pm 27,5$ мл) ($p>0,05$). Гипотоническое кровотечение в родах было у 3 ($3,4\pm 1,4$) родильниц основной группы, что в 2 раза реже группы сравнения - 4 ($7,7\pm 1,4$), по поводу чего была проведена дополнительная гемостатическая терапия, ручное обследование полости матки под внутривенным кетаминным наркозом и в 4 наблюдениях (2,8%) применена управляемая баллонная тампонада матки.

Частота травматизма родовых путей у родильниц с АГ и НДСТ была выше – 46 ($32,6\pm 3,2$) женщин, чем без нее – 8 ($14,3\pm 5,0$) ($p<0,01$) (рисунок 14).

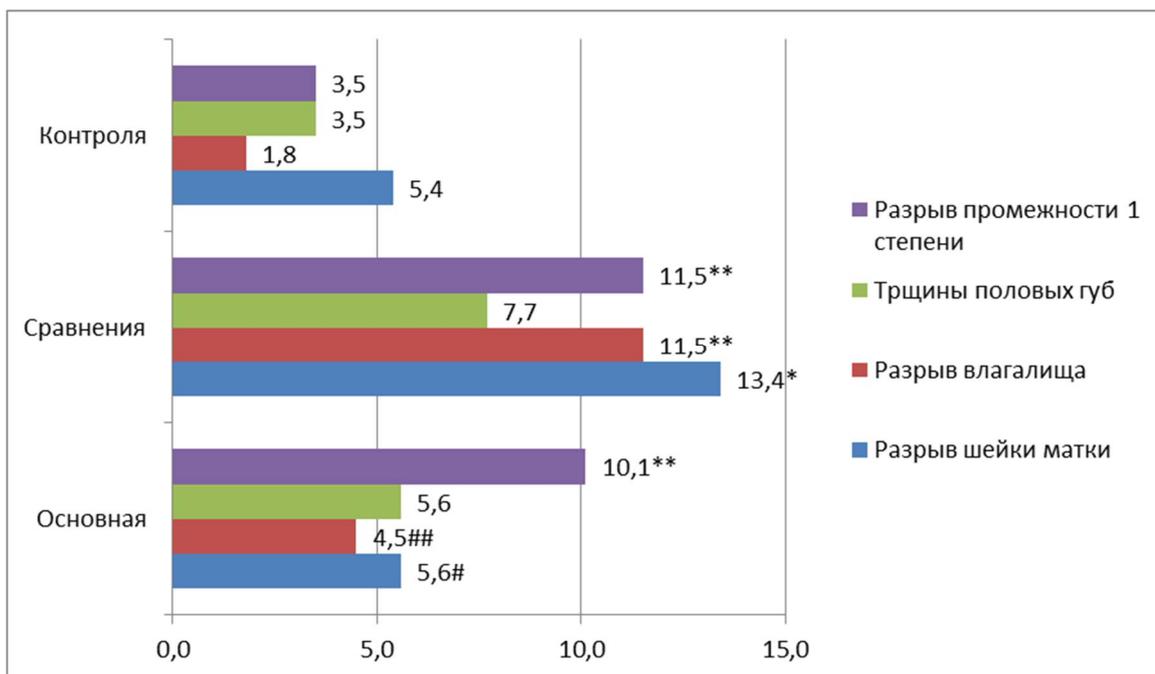


Рисунок 14 -Характеристика травматизма мягких родовых путей обследованных женщин (P±m)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$.

Травматизм тканей родовых путей можно объяснить несостоятельностью механических свойств соединительно-тканых волокон, особенно у рожениц, не прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности и родов ($p < 0,001$). Медицинская эффективность ее, подтверждена достоверным снижением частоты разрывов шейки матки и влагалища ($p < 0,01$), отсутствием травм 2 степени тяжести и уменьшением эпизио- и перинеотомии до 8 (9%) рожениц, что в 4 раза реже группы сравнения у 18 (34,6%). Таким образом, женщины, прошедшие усовершенствованную тактику ведения беременности и родов в 2,3 раза реже подвергнуты травматизму мягких родовых путей.

При оценке способов родоразрешения в группе с АГ и НДСТ преобладали естественные роды (таблица 19).

Таблица 19 -Структура способов родоразрешения в группах

Способ родоразрешения	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
080.0 Через естественные родовые пути	75	84,3±1,9###	38	73,1±1,5***	51	91,1±1,7
082. Кесарево сечение	14	15,7±2,9###	14	26,9±2,5***	5	8,9±2,7

Примечание:показатель в сравнении с группой контроля: * - p <0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; между основной группой и сравнения: # - p<0,05.

Кесарево сечение проведено каждой шестой женщине основной и каждой третьей сравнения и только каждой десятой в группе контроля (p<0,001). Показания для кесаревого сечения представлены на рисунке 15.

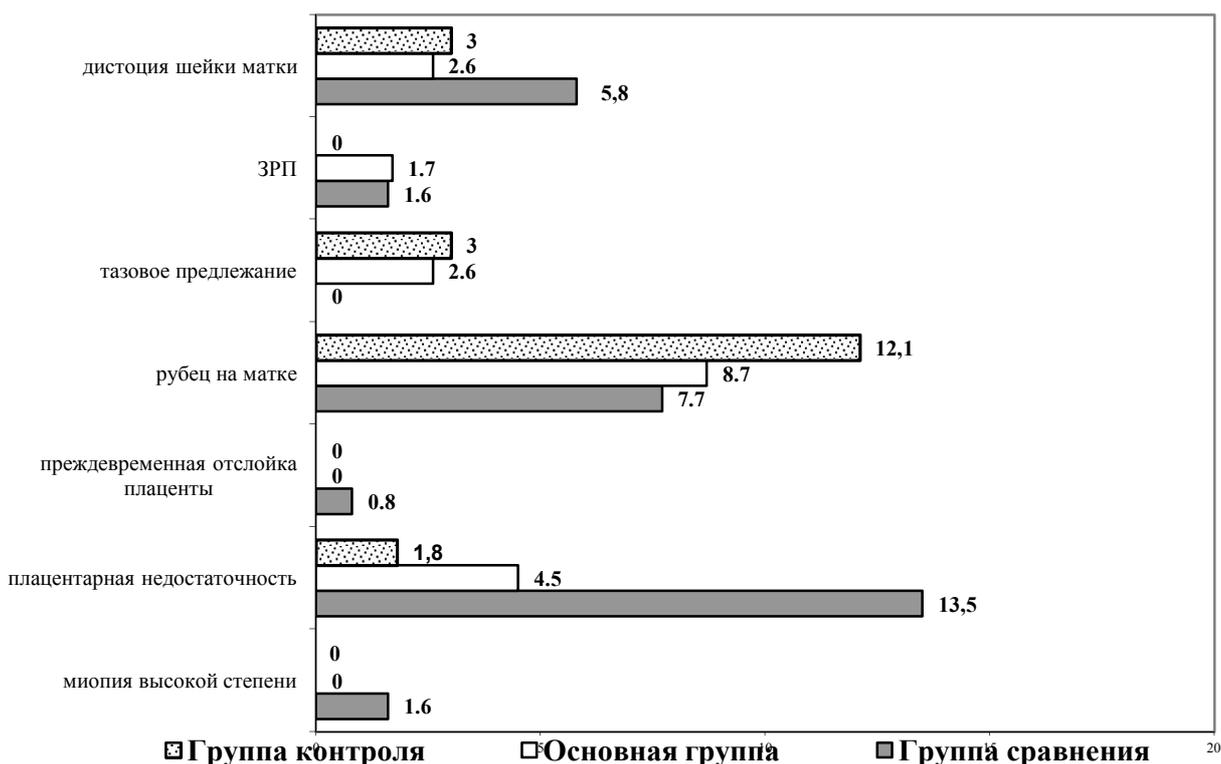


Рисунок 15. Характеристика показаний к абдоминальному оперативному родоразрешению (%)

Ведущим показанием к кесаревому сечению у беременных основной группы был рубец на матке. Особо следует выделить, что основным

показанием к кесаревому сечению у беременных группы сравнения явилось нарастание степени тяжести ПН у 7 (13,5%) и сочетания ее с НМППК, УПР и рубцом на матке у 4 (7,7%), а так же дистоция шейки матки у 3(5,8%). Учитывая морфологическую структуру шейки матки, мы не исключаем отрицательного влияния на открытие маточного зева нарушения синтеза коллагена перед родами.

У рожениц основной группы реже выявлены субинволюция матки и гипогалактия ($p<0,01$) (рисунок 16).

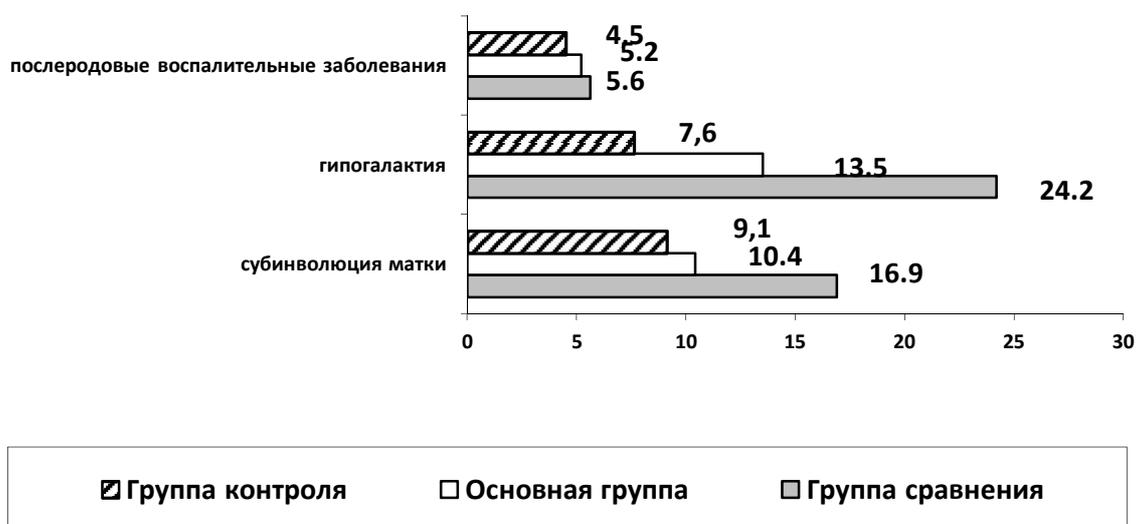


Рисунок 16. Характеристика осложнений послеродового периода у пациенток исследуемых групп

Длительность пребывания в родильном доме пациенток колебалась от 4 до 11 суток и в сравниваемых группах не отличалась ($3,8\pm 0,6$, $4,2\pm 0,4$, $3,3\pm 0,3$ суток) ($p>0,05$).

По результатам исследования показано, что пациентки с АГ и НДСТ имеют достоверно более высокую частоту осложнений периода гестации, применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов, научно доказало их снижение и патологии со стороны других органов и систем.

4.4. Особенности состояния плода у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Учитывая неблагоприятное влияние артериальной гипотонии и соединительнотканной дисплазии на развитие плода, мы провели оценку состояния плода по кардиотокографии в сроке 32-40 недель гестации, результаты анализа которой отражены (рисунок 17).

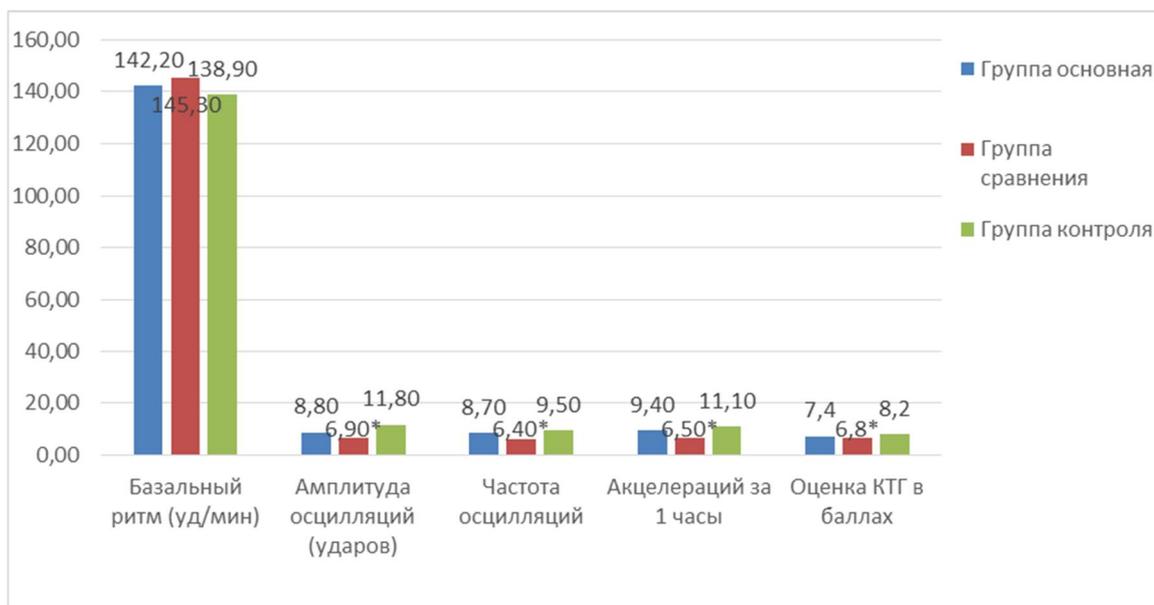


Рисунок 17. Характеристика антенатальных кардиотокограмм плода($M \pm m$)

Примечание: показатель* – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля

У плодов беременных с АГ на фоне НДСТ базальная частота сердечных сокращений в группах была в пределах от 133 до 152 уд/мин ($p > 0,05$). Снижение вариабельности базального ритма у плодов пациенток группы сравнения сопровождалось уменьшением частоты осцилляций $7,2 \pm 0,9$ и амплитуды осцилляций $7,1 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Снижением амплитуды осцилляций - до 5 уд/мин., мы рассматривали как патологические изменения вариабельности. Уменьшение числа акцелераций, особенно в группе сравнения, характеризовало снижение компенсаторных возможностей плода на фоне его гипоксии ($p < 0,05$).

Разницы числа и качества редких спонтанных неглубоких децелераций не выявлено.

Мы провели анализ характера типа кардиотокограмм (низкий, нормальный, высокий и «немой») в зависимости от variability базального ритма (рисунок 18).

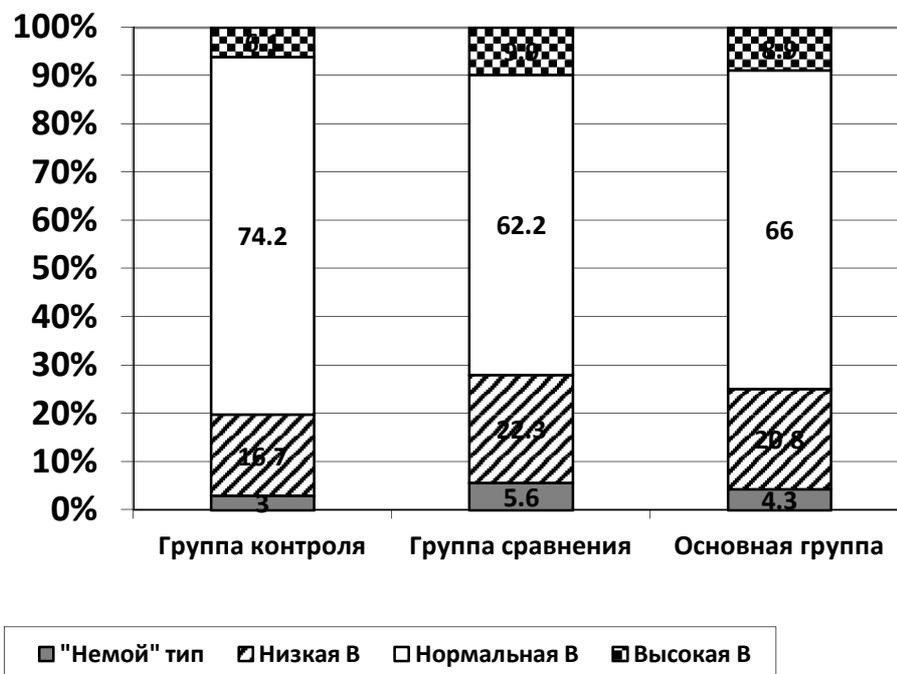


Рисунок 18. Характеристика кардиотокограмм (%)

Выявлено незначительное увеличение частоты низковариабельных кардиотокографических кривых. У плодов беременных, не прошедших усовершенствованную тактику беременности, чаще был зафиксирован «немой» тип КТГ, реже нормальная variability, характеризующая нормальное состояние плода, с более низкой оценкой КТГ - $6,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), что подтверждает хроническое страдание плода.

Нестрессовый тест сопровождался реакцией сердечно-сосудистой системы плода в ответ на его спонтанные шевеления и характеризовал адаптационные возможности плода и реактивность (рисунок 19).

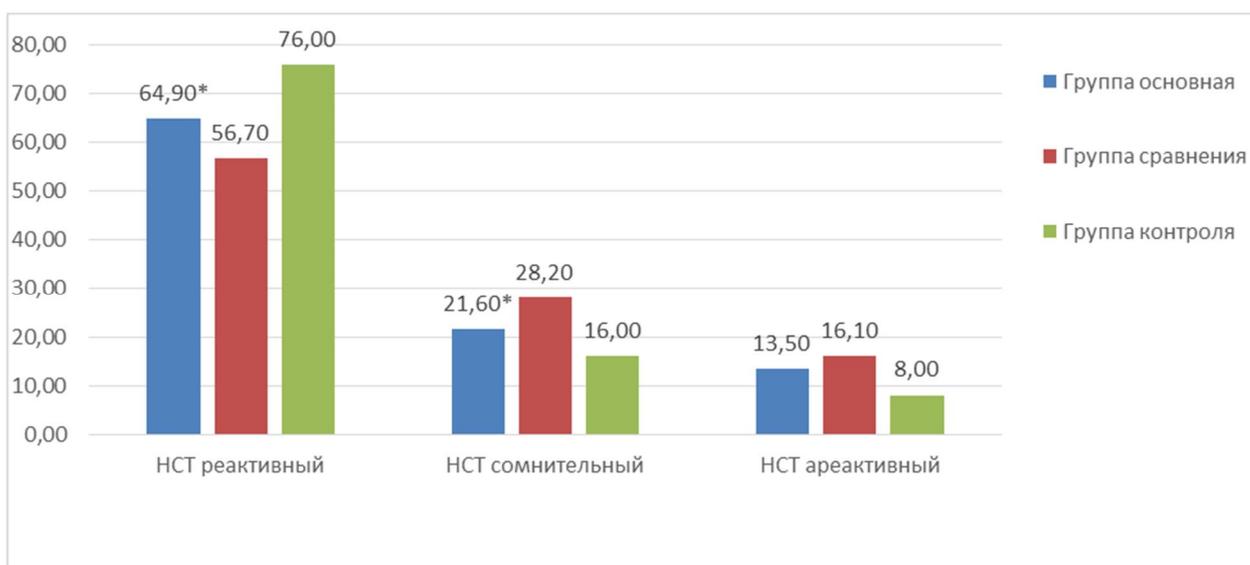


Рисунок 19. Характеристика нестрессового теста у беременных обследуемых групп (M±m)

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – при сравнении групп между собой

У плодов беременных, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, достоверно чаще установлен реактивный нестрессовый тест – у $64,9 \pm 7,9$ и реже сомнительный – $21,6 \pm 6,8$ ($p < 0,05$).

По результатам кардиотокографии применение усовершенствованной тактики ведения беременности у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволило сохранить состояние плода на уровне здоровых беременных.

Учитывая, что хроническая плацентарная недостаточность сопровождается гипоксией и задержкой развития плода, в динамике беременности по данным УЗИ у 1 ($1,8 \pm 1,2$) пациентки выявлена задержка развития плода 1 степени при отсутствии подготовки к беременности со второго триместра. В III триместре в основной группе у 6 ($4,0 \pm 1,1$), что достоверно реже группы сравнения 9 ($17,3 \pm 1,8$) ($p < 0,05$). Наличие ЗРП 2 степени тяжести выявлено 3 ($3,4 \pm 1,1$) плодов группы сравнения, что подтверждает медицинскую эффективность усовершенствованной тактики ведения беременности.

Применение компьютерной программы «Плацента», разработанной Миловановым А.П., с соавторами (2002) с учетом степени выраженности патологических процессов в плаценте мы рассчитали степень риска развития заболеваний у плода (рисунки 20,21,22,23).

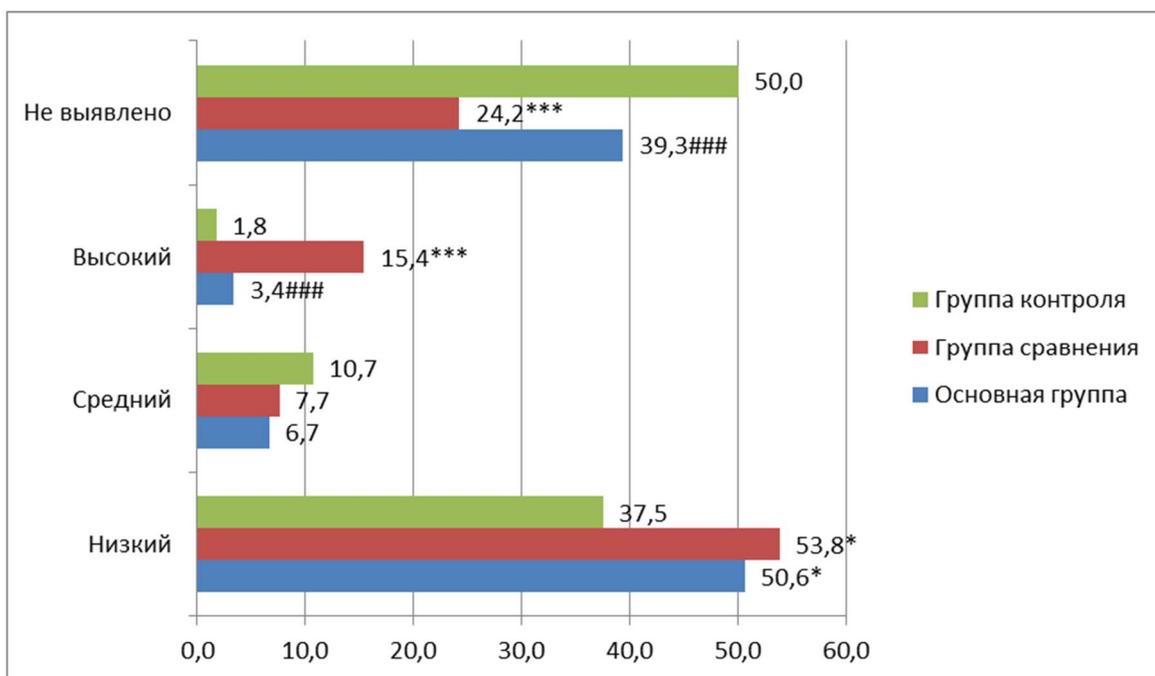


Рисунок 20. Частота риска развития антенатального инфицирования плода ($P \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: #### - $p < 0,001$.

У плодов женщин с АГ и НДСТ достоверно чаще выявлен высокий риск $15,4 \pm 2,1$ ($p < 0,001$), в 1,5 раза реже низкий риск $53,8 \pm 4,2$ ($p < 0,05$), в 2 раза реже отсутствие его $24,2 \pm 4,4$ ($p < 0,001$) антенатального инфицирования по отношению к группе контроля соответственно $1,8 \pm 1,4$, $37,5 \pm 5,8$ и $50,0 \pm 6,2$. Эффективность усовершенствованной программы ведения беременных подтверждена снижением высокого риска в 4,5 раза.

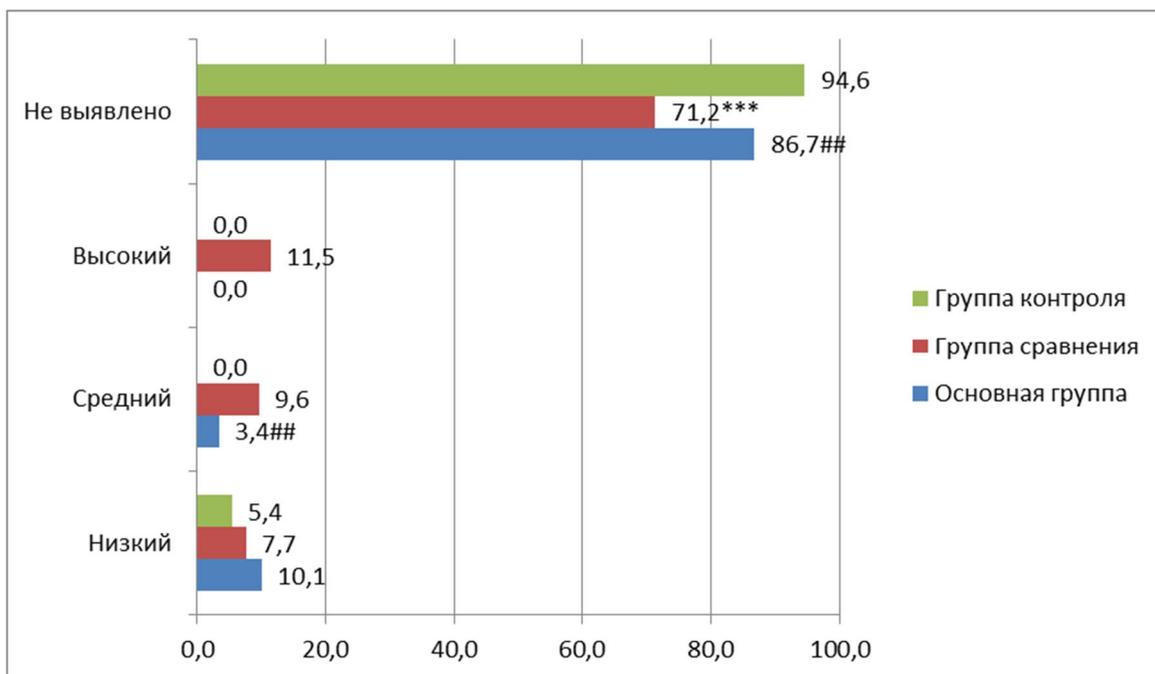


Рисунок 21. Частота риска развития нарушений созревания внутренних органов плода ($P \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

Выявлен высокий риск данной патологии плода у $11,9 \pm 1,4$, чего нет в других группах, а так же средний риск у $9,6 \pm 1,2$, что достоверно выше группы сравнения $3,4 \pm 1,4$ ($p < 0,01$) и отсутствие риска в $71,2 \pm 2,7$ по отношению к группе контроля ($p < 0,01$) и основной группе $86,7 \pm 3,6$ ($p < 0,01$).

Значимым было снижение числа плодов с отсутствием риска развития ВПР $65,4 \pm 3,5$ по отношению к группе контроля $89,3 \pm 3,5$ ($p < 0,001$) и основной группе $85,4 \pm 4,0$ ($p < 0,01$), но выявлен высокий риск ($7,7 \pm 2,5$) в 3,5 раза выше по отношению к основной группе $2,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$).

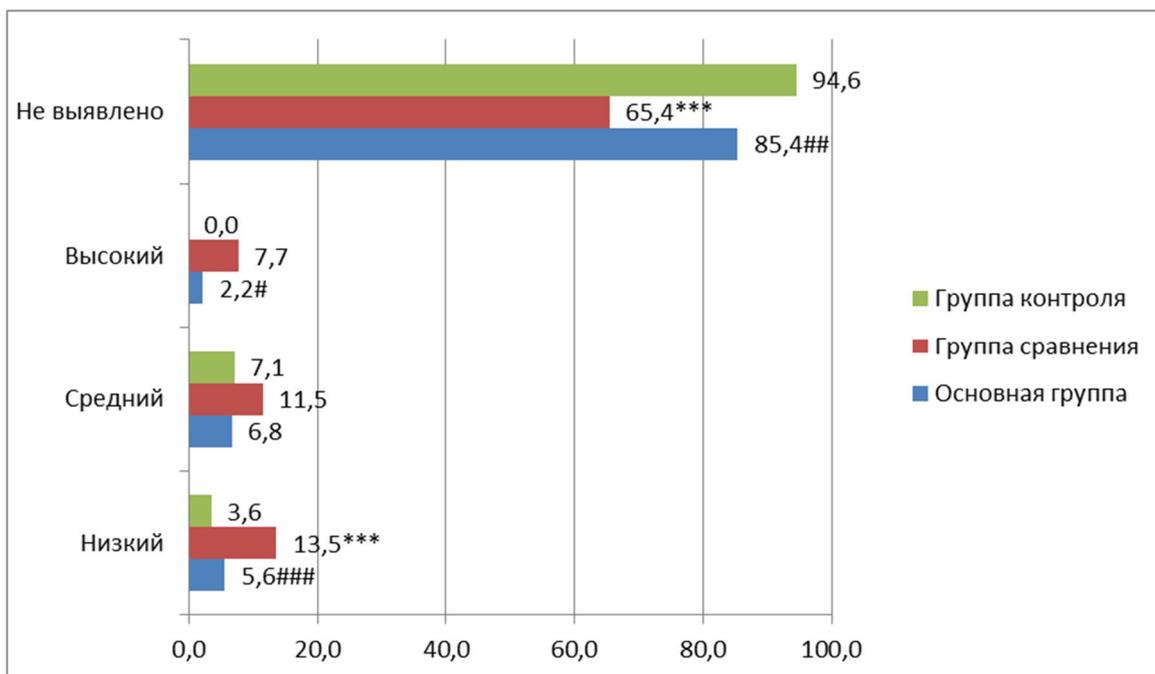


Рисунок 22. Частота риска врожденных пороков развития плода (P±m)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля:*** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

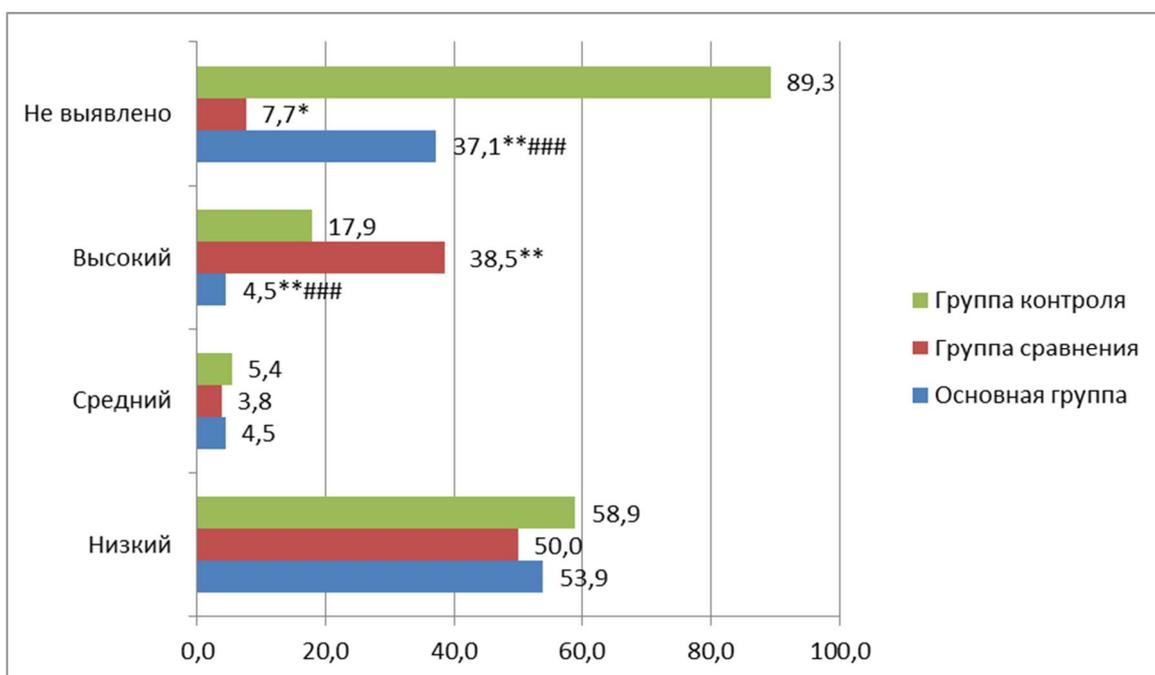


Рисунок 23. Частота риска гипоксического поражения плода (P±m)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля:* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; между основной группой и сравнения: ### - $p < 0,001$

У плодов беременных с АГ и НДСТ достоверно чаще выявлен высокий риск $38,5 \pm 4,6$ в сравнении с группой контроля $17,9 \pm 4,2$ ($p < 0,01$) и основной группой $4,5 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) и реже отсутствие риска $7,7 \pm 2,6$, $17,9 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) и $37,1 \pm 2,8$ ($p < 0,001$). Эффективность подготовки и дифференцирования ведения беременности позволило снизить риск высокой степени тяжести в отношении гипоксического поражения ЦНС ($p < 0,01$), антенатального инфицирования ($p < 0,05$), развития ВПР плода ($p < 0,001$), что подтверждает медицинскую эффективность усовершенствованной тактики ведения беременности и родов на развитие того или иного заболевания у детей женщин с АГ и НДСТ.

РЕЗЮМЕ

В течение беременности у женщин с АГ и НДСТ со II триместра установлено достоверное повышение систолического до $118,0 \pm 5,5$ мм.рт.ст. и диастолического АД до $95,0 \pm 6,8$ мм.рт.ст. по отношению к основной группе ($p < 0,001$, $p < 0,01$).

Частота анемии во II триместре резко возросла с последующим снижением в III триместре ($p < 0,001$). Особо следует выделить, что со второго соответственно появилась тромбоцитопения, частота которой возросла в 2 раза ($p < 0,001$).

При анализе осложнений беременности выявлено, что у каждой третьей в I триместре была рвота беременной различной степени тяжести и у каждой второй – угроза выкидыша ($p < 0,001$). Во II триместре беременности частота прерывания беременности снизилась ($p < 0,05$), но угроза преждевременных родов была у каждой четвертой, что выше данных в популяции. Со II триместра беременности появилась преэклампсия ($p < 0,001$), плацентарная недостаточность с нарушением маточно-плодово-плацентарного кровотока, частота которых увеличивалась ближе к родам ($p < 0,001$) и сопровождалась задержкой развития плода ($p < 0,001$).

Усовершенствованная тактика ведения беременности и родов у пациенток с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволила улучшить течение беременности, родов, состояния плода, снизить частоту: клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани и динамики артериального давления в течение беременности; соматических заболеваний (анемии и тромбоцитопении); осложнений беременности (угрозы выкидыша, угрозы преждевременных родов в 5 раз, умеренной преэклампсии, плацентарной недостаточности, нарушения МППК, гипоксии и ЗРП плода); нормализовать концентрацию магния в сыворотке крови. В родах снизилось количество несвоевременного излития околоплодных вод в 2,6 раза, слабости родовой деятельности в 2,4 раза, гипотонических кровотечений в 2 раза; разрывов шейки матки, влагалища в 2,5 раза, кесарева сечения в 1,7 раза, гипогалактии в послеродовом периоде.

По результатам КТГ сохранить состояние плода на уровне практически здоровых беременных; снизить высокий риск инфицирования, нарушения созревания органов, врожденных пороков, гипоксического поражения ЦНС плода.

ГЛАВА 5. ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Артериальную гипотонию или вегетососудистую дистонию относят к проявлениям НДСТ, при сочетании которых трудно выявить первичное поражение. Ряд авторов указывает, что нарушение синтеза коллагена, метаболизма гликопротеинов и гексозаминов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани способствует активности системного воспалительного ответа, нарушениям маточно-плацентарно-плодового кровообращения, страданию плода, снижению адаптационных возможностей новорожденного [2,4]. Отдельно взятые артериальная гипотония и недифференцированная дисплазия соединительной ткани, приводят, а их сочетание по-видимому увеличивает частоту осложнений беременности и родов.

Изучение показателей биополимеров соединительной ткани, в частности концентрации свободного гидроксипролина, коллагенолитической активности проведены в жидкостных средах (сыворотка крови, моча, околоплодные воды).

Концентрация свободного гидроксипролина в течение беременности представлены на рисунке 24.

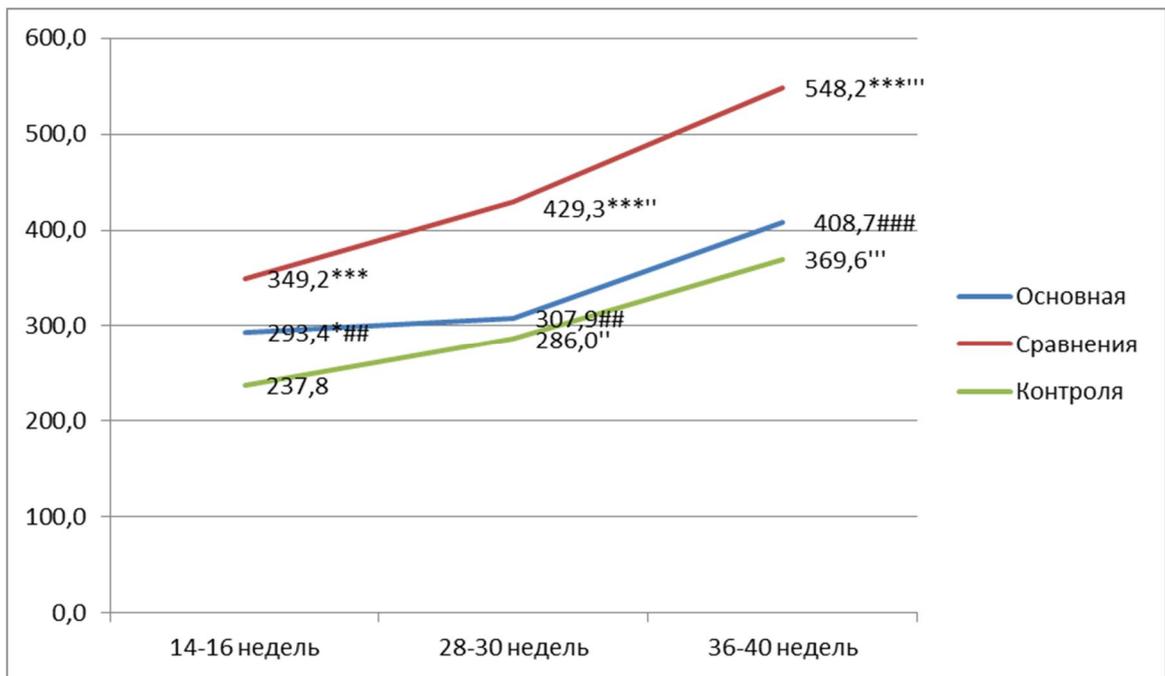


Рисунок 24. Показатели свободного гидроксипролина в сыворотке крови (мкмоль/л)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$; между основной группой и группой сравнения: ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; внутри группы от срока беременности: '' – $p < 0,01$, ''' – $p < 0,001$.

Концентрация свободного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных группы контроля достоверно возрастает с 28-30 недель беременности в среднем до $286,0 \pm 14,6$ мкмоль/л ($p < 0,01$) с увеличением к моменту родов до $369,6 \pm 24,1$ мкмоль/л ($p < 0,001$). У беременных с АГ и НДСТ (группа сравнения) она достоверно возростала с 14-16 недель до $349,2 \pm 15,4$ мкмоль/л в течение беременности и особенно перед родами до $548,2 \pm 23,8$ мкмоль/л, что в 1,5 раза выше ($p < 0,001$). Анализ внутри группы сравнения и контроля показал, что в течение всей беременности достоверно повышается концентрация свободного гидроксипролина, перед родами она выше в 1,5 раза по отношению к исходному уровню ($p < 0,001$). В тоже время у беременных основной группы, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, только в сроке 14-16 недель концентрация свободного гидроксипролина ($293,4 \pm 24,3$ мкмоль/л) была достоверно выше таковой группы контроля ($p < 0,05$), но достоверно ниже, чем в группе

сравнения ($p < 0,01$). В последующем с 28-30 недель течение всего периода беременности его концентрация не отличалась от группы контроля и была достоверно ниже группы сравнения ($p < 0,05$), особенно перед родами ($p < 0,001$).

Выявленá прямая корреляционная зависимость высокой тесноты связи между концентрацией свободного гидроксипролина ($728,9 \pm 42,1$ мкмоль/л) и степенью тяжести ПН ($r = 0,62$, $p < 0,01$). Концентрация свободного гидроксипролина $702,4$ мкмоль/л и выше у беременных с АГ и НДСТ сопровождалась нарастанием степени тяжести НМППК и хронической плацентарной недостаточности, ухудшением состояния плода в виде гипоксии и снижения адаптационных возможностей. Мы считаем, что указанные изменения свободного гидроксипролина, фетоплацентарного комплекса и состояния плода являются показанием для оперативного родоразрешения. У беременных без АГ и НДСТ с 28-30 недель беременности, то есть с момента формирования плаценты выявлено нарастание концентрации свободного гидроксипролина $429,3 \pm 19,3$ мкмоль/л ($p < 0,01$) в сыворотке крови, что указывает на активацию катаболических процессов в метаболизме соединительной ткани, в частности усиление распада коллагена. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности, позволяет достоверно уменьшить активность распада соединительной ткани, что подтверждает ее медицинскую эффективность и необходимость.

Концентрация коллагенолитической активности у обследуемых пациенток представлена на рисунке 25.

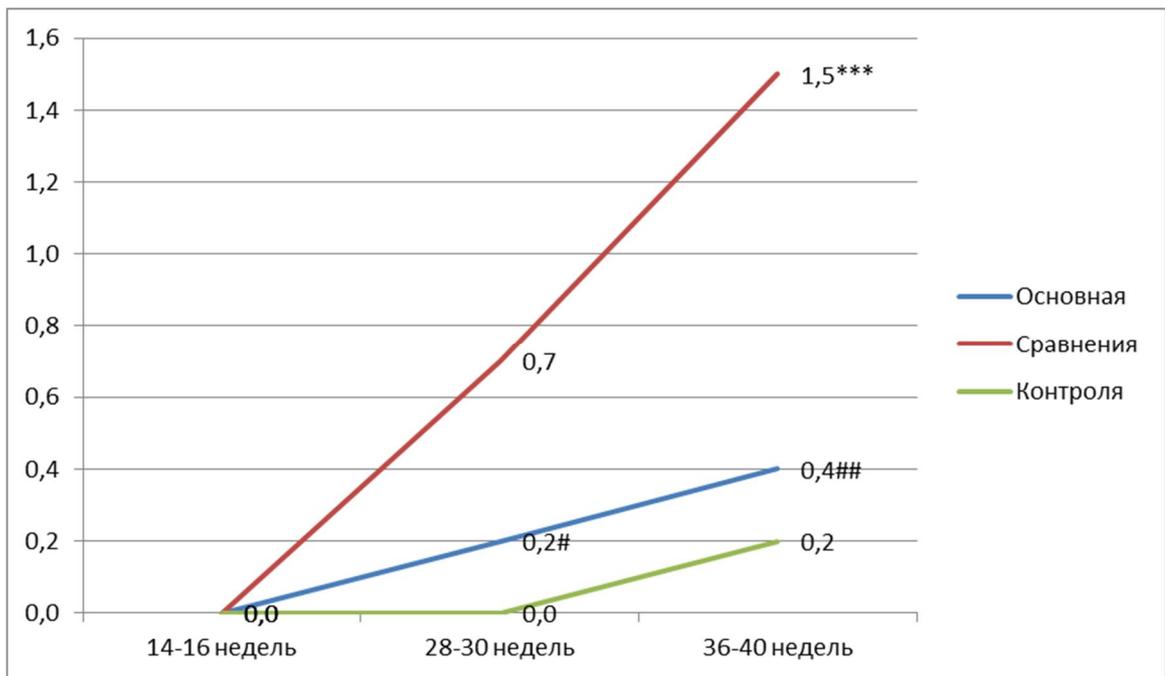


Рисунок 25. Показатели коллагенолитической активности в сыворотке крови (мкмоль/г/ч)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$; внутри группы от срока беременности ''' - $p < 0,001$.

Содержание коллагенолитическая активность в сыворотке крови у пациенток группы контроля отсутствовала до 36 недель беременности и в третьем триместре было равно $0,2 \pm 0,1$ мкмоль/г/ч. У беременных с АГ на фоне НДСТ коллагенолитическая активность в сыворотке крови появилась с 28 недель беременности - $0,7 \pm 0,2$ мкмоль/г/ч, при снижении ее в основной группе до $0,2 \pm 0,1$ мкмоль/г/ч ($p < 0,05$). Данный показатель перед родами достоверно возрастал в группе сравнения $1,5 \pm 0,4$ мкмоль/г/ч ($p < 0,001$), однако в основной группе он был ниже группы $0,4 \pm 0,2$ мкмоль/г/ч ($p < 0,01$). Следует выделить, что концентрация коллагенолитической активности у беременных группы сравнения в 36-40 недель 7,5 раза выше группы контроля и в 4 раза выше по отношению к основной группе ($p < 0,001$), при наличии плацентарной недостаточности резко возрастал - на 75,7%, что подтверждает усиленный распад коллагена и нарастанием ее степени тяжести. Применение коррекции метаболизма соединительной ткани

(усовершенствованное ведение беременности) достоверно улучшает указанные изменения.

При указанных изменениях метаболических процессов в соединительной ткани, нельзя исключить снижения адаптационно-гомеостатических функций, при прогрессирования плацентарной недостаточности.

Для оценки обмена коллагена проведено определение суточной экскреции свободного гидроксипролина с мочой (рисунок 26).

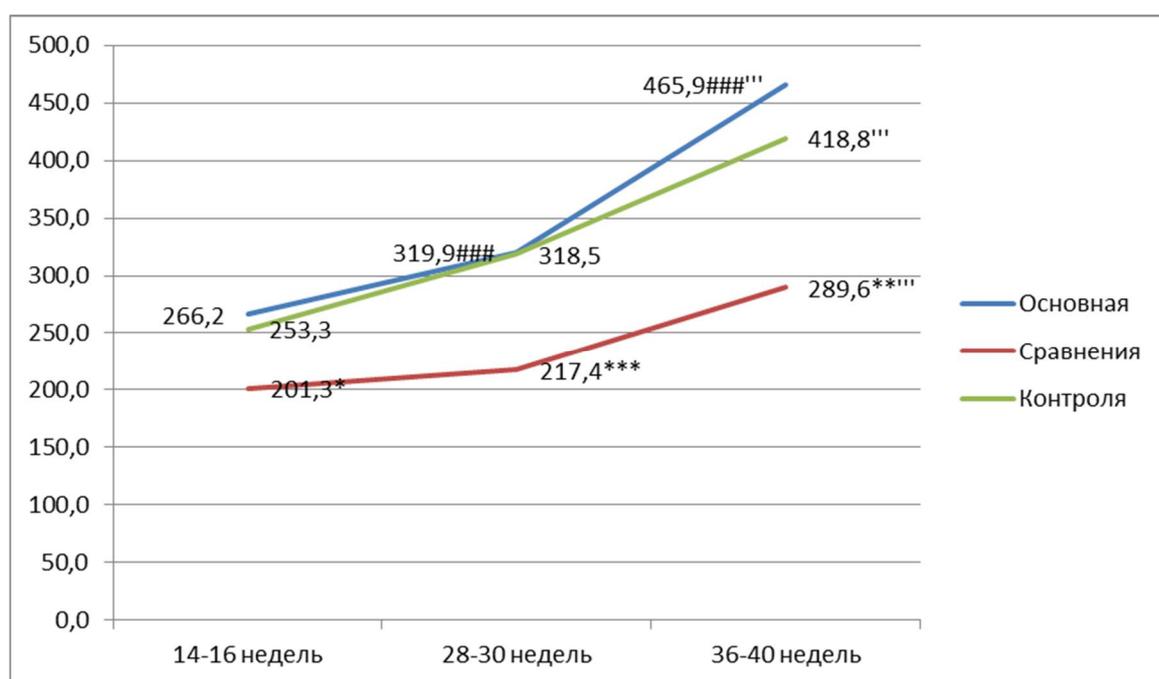


Рисунок 26. Показатели свободного гидроксипролина в моче (мкмоль/л)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ### - $p < 0,001$.; внутри группы от срока беременности: ''' - $p < 0,001$.

В течение беременности концентрация свободного гидроксипролина в моче у пациенток основной группы и группы контроля не отличалась ($p > 0,05$) достоверно возрастала к 36 неделям, в группе контроля до $418,8 \pm 19,4$ и сравнения $289,6 \pm 23,7$ ($p < 0,01$), и основной группы до $465,9 \pm 24,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

У беременных с АГ и НДСТ концентрация свободного гидроксипролина в моче была достоверно ниже группы контроля с 14-16 недель ($p < 0,05$), и особенно (в 1,5 раза) с 28 недель до родов ($p < 0,001$). У беременных основной группы выведение гидроксипролина с мочой с 14-16 недель в 1,3 раза, с 28-30 недель в 1,5 раза и перед родами в 1,7 раза было выше по отношению к пациенткам группы сравнения. Анализ внутри группы показал, что выведение его с мочой возрастало в течение беременности. Однако беременных с АГ и НДСТ достоверно снижено выведение свободного гидроксипролина с мочой.

Усовершенствованная тактика ведения беременности позволило улучшить выведение компонентов обмена соединительной ткани с мочой.

Проведено определение показателей свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности в околоплодных водах у беременных с АГ и НДСТ (рисунок 27).

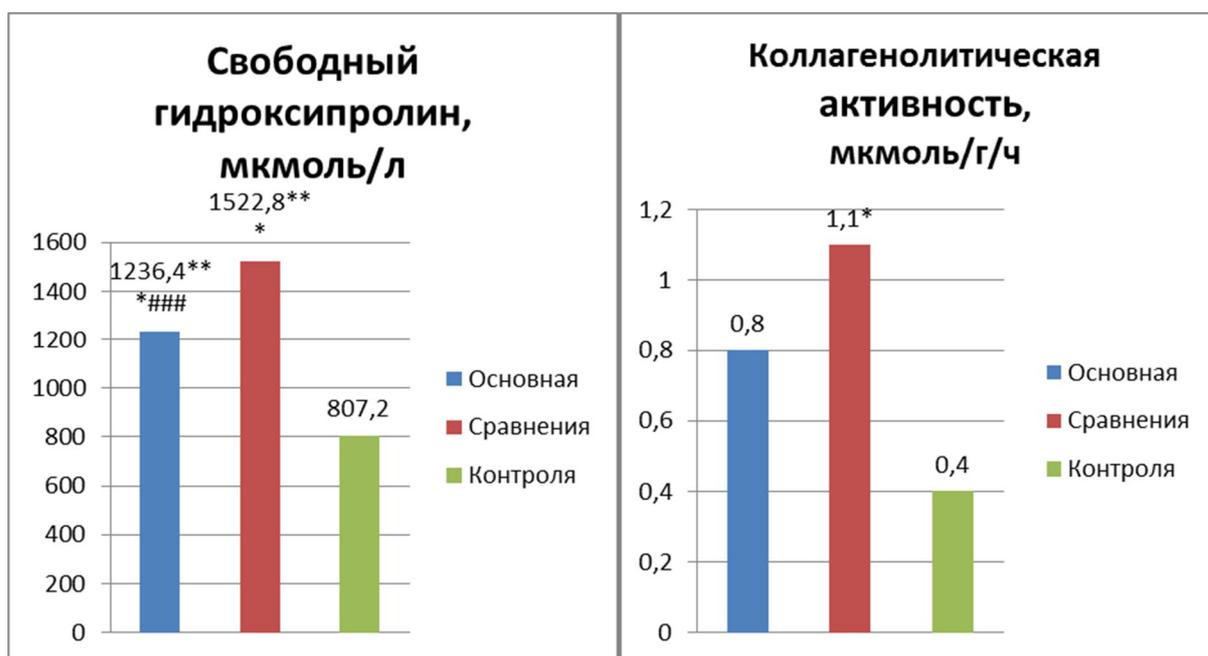


Рисунок 27. Показатели биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах ($M \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении группой контроля: *** - $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ### - $p < 0,001$.

Учитывая, что околоплодные воды являются внешней средой для плода и косвенно отражают его состояние, для более глубокого анализа процессов метаболизма соединительной ткани было проведено изучение содержания показателей биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах.

Соотношения концентрации свободного гидроксипролина в околоплодных водах было подобно сыворотке крови. У рожениц с АГ и НДСТ его содержание было $1522,8 \pm 30,9$ мкмоль/л достоверно выше в 1,9 раза по отношению к группе контроля, у беременных основной группы $1236,4 \pm 29,8$ мкмоль/л в 1,5 раза ($p < 0,001$), что достоверно ниже группы сравнения ($p < 0,001$). У рожениц группы сравнения коллагенолитическая активность в околоплодных водах так же достоверно была выше группы контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают положительное влияние усовершенствованной тактики ведения беременности у беременных с АГ и НДСТ на процессы распада коллагена.

Применение усовершенствованной тактики ведения беременности позволяет улучшить метаболизм соединительной ткани к родам, снизить распад коллагена до уровня группы контроля и улучшить выведение свободного гидроксипролина с мочой. Усовершенствованная тактика ведения беременности позволяет улучшить компенсаторные механизмы фетоплацентарного комплекса

Изменения при соединительнотканной дисплазии и артериальной гипотонии в течение беременности вследствие повышения нагрузки на сердечнососудистую систему ведут к появлению гипоксического синдрома, лежащего в основе развития хронической ПН. Изменения обмена веществ в плаценте сопровождаются нарушениями метаболизма соединительной ткани, которое составляет их основную массу.

Молодые фракции (нейтрально-растворимый и цитраторастворимый) коллагена указывают на активацию анаболических процессов соединительной ткани, синтеза коллагена – который является маркером молодого коллагена.

Показатели биополимеров соединительной ткани плаценты представлены на рисунке 28.

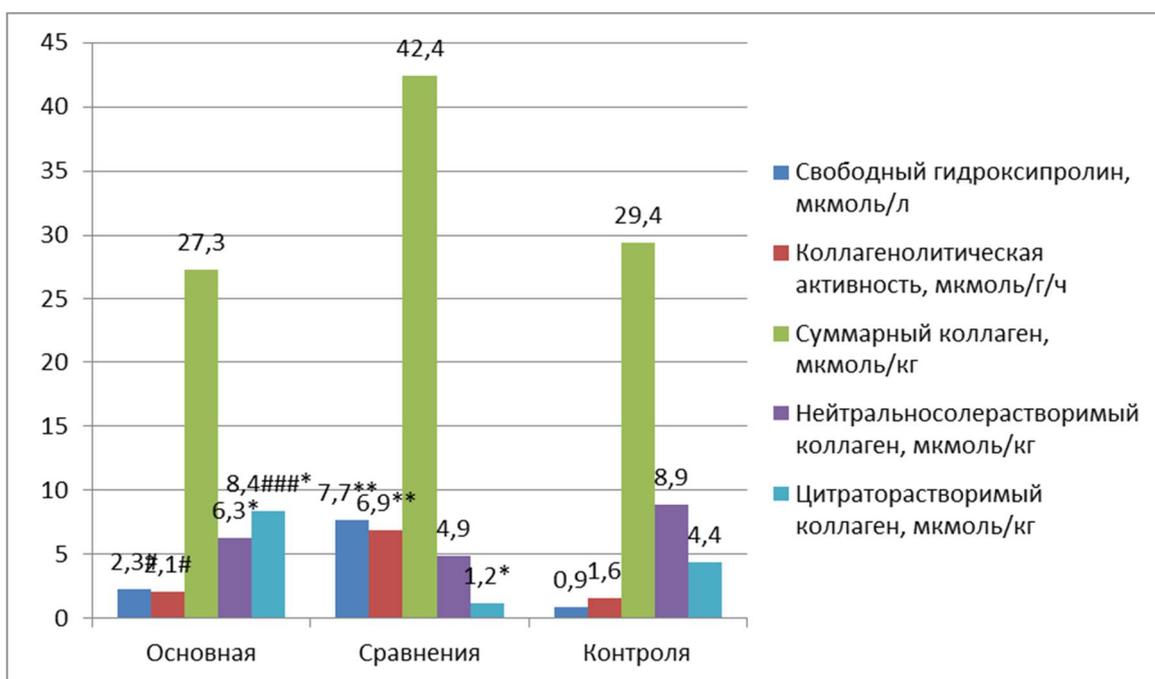


Рисунок 28. Показатели биополимеров соединительной ткани в плаценте (M±m)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; между основной группой и сравнения: # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$.

В плацентарной ткани родильниц сравнения выявлено достоверное увеличение свободного гидроксипролина в среднем до $7,7 \pm 2,5$ мкмоль/л и коллагенолитической активности до $6,8 \pm 2,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$), незначительное суммарного коллагена до $42,4 \pm 14,2$ мкмоль/кг, указывает на повышение катаболических процессов, при достоверном снижении цитраторастворимого коллагена до $1,2 \pm 0,3$ мкмоль/кг ($p < 0,05$), что может использоваться как маркер плацентарной недостаточности. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности у женщин с АГ и НДСТ позволило достоверно снизить в плацентарной ткани показатели свободного гидроксипролина в среднем до $2,3 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$), увеличить концентрацию цитраторастворимого до $8,4 \pm 1,5$ мкмоль/кг, при незначительном увеличении уровня нейтрально-растворимого коллагена/

Нами установлена прямая корреляционная зависимость средней степени тесноты связи ($r=+0,32$, $p<0,05$) между патологической незрелостью плаценты и усилением катаболических процессов по нарастанию концентрации свободного гидроксипролина в сыворотке крови и в амниотической жидкости в III триместре беременности у беременных с признаками АГ и НДСТ, что возможно обусловлено усилением катаболических процессов, указывающих на возникновение патологической незрелости плаценты.

РЕЗЮМЕ

На основании исследования изменений метаболизма соединительной ткани в жидкостных средах, плаценте у беременных и родильниц с АГ и НДСТ установлены следующие особенности:

- Достоверное повышение концентрации свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности в течении беременности и особенно в III триместре в сыворотке крови, околоплодных водах указывают на усиление катаболических процессов распада коллагена и нарастанием степени тяжести хронической ПН

- С мочой у обследуемых беременных выделяется 50-70% выработанного в организме свободного гидроксипролина. Выведение с мочой свободного гидроксипролина у беременных с АГ и НДСТ снижено особенно с 28 недель до родов

- Установлено, что концентрация свободного гидроксипролина в сыворотке крови 702,4 мкмоль/л, сопровождающейся нарастанием НМППК и ПН, ухудшением состояния плода, является показанием для кесарево сечения

- Увеличение концентрации свободного гидроксипролина, коллагенолитической активности и суммарного коллагена, при снижении цитраторастворимого коллагена в плаценте может использоваться как маркер ПН

- Увеличение концентрации нейтральносолеорастворимого и цитраторастворимого коллагена, являющихся маркером молодого коллагена,

ана активацию синтеза коллагена и наличие компенсаторных функции плаценты

Применение усовершенствованной тактики ведения беременности у беременных с АГ и НДСТ позволило:

- снизить концентрацию свободного гидроксипролина и коллагенолитическую активность в сыворотке крови и околоплодных водах
- улучшить выведение свободного гидроксипролина с мочой
- снизить содержание свободного гидроксипролина и увеличить нейтрально-соле-растворимого и цитраторастворимого коллагена в плацентарной ткани

Указанные изменения подтверждают, что применение усовершенствованной тактики ведения беременности у пациенток с АГ и НДСТ позволяет сохранить или восстановить компенсаторные возможности плаценты и профилактить развитие ПН. Выработать тактику родоразрешения в плане необходимости оперативного родоразрешения или пролангирования беременности.

Применение научно-обоснованной усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у женщин с АГ в сочетании с НДСТ позволяет отрегулировать метаболические процессы соединительной ткани и способствует профилактике плацентарной недостаточности.

ГЛАВА 6. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН

6.1. Результаты ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса

Для раннего выявления плацентарной недостаточности беременным с АГ и НДСТ проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование. При объективном обследовании высота стояния дна матки у беременных основной группы - $35,8 \pm 3,4$ см не отличалась от группы сравнения – $36,3 \pm 3,4$ см и группы контроля $37,1 \pm 3,3$ см ($p > 0,05$). У 5 ($5,6 \pm 2,1$) беременных основной группы высота стояния дна была меньше нормы, что в 2,4 раза реже, чем в группе сравнения. У них зафиксировано отсутствие прироста ВДМ в течение 2-3 недель, подтверждающее наличие ЗРП, как проявление ПН.

Характеристика ультразвуковой плацентографии представлены на рисунке 29,30.

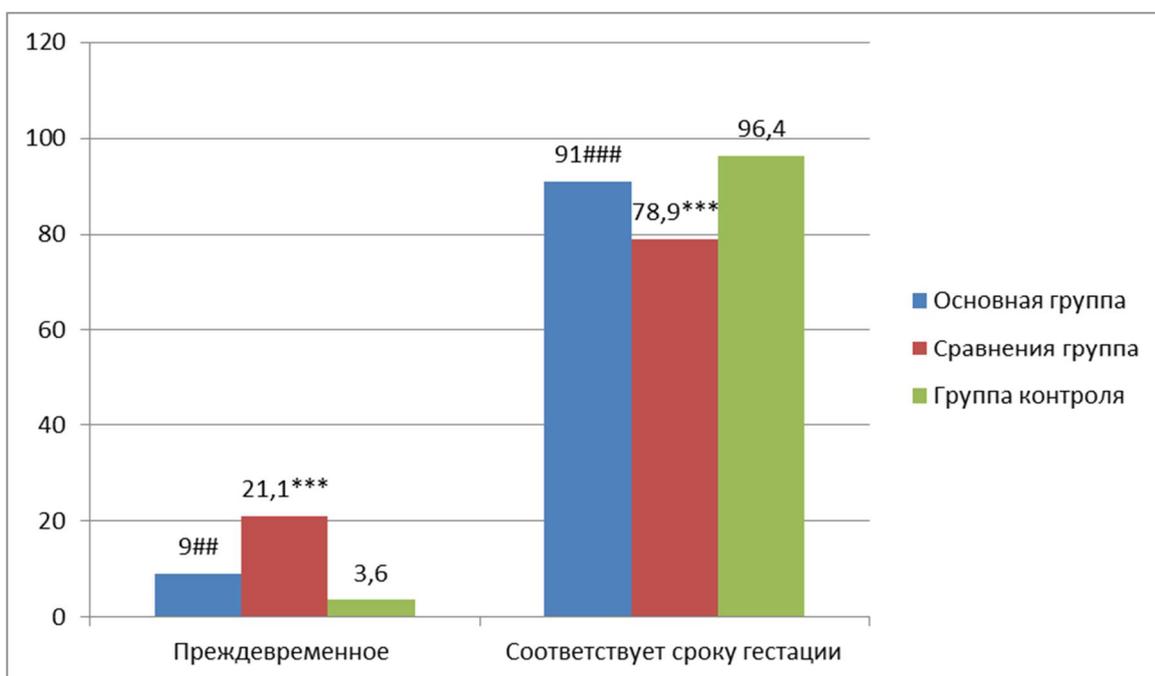


Рисунок 29. Характеристика созревания плаценты по УЗИ ($P \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: *** – $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Локализация плаценты по данным УЗИ независимо от группы в большинстве случаев была на передней стенке матки.

Преждевременное созревание плаценты у прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности ($9,0 \pm 2,4$) достоверно реже по отношению к не прошедшим ее ($21,1 \pm 2,9$) ($p < 0,01$). Выявлена прямая корреляционная зависимость высокой тесноты связи ($r = +0,42$, $p < 0,01$) между преждевременным созреванием плаценты и тяжести проявлений НДСТ.

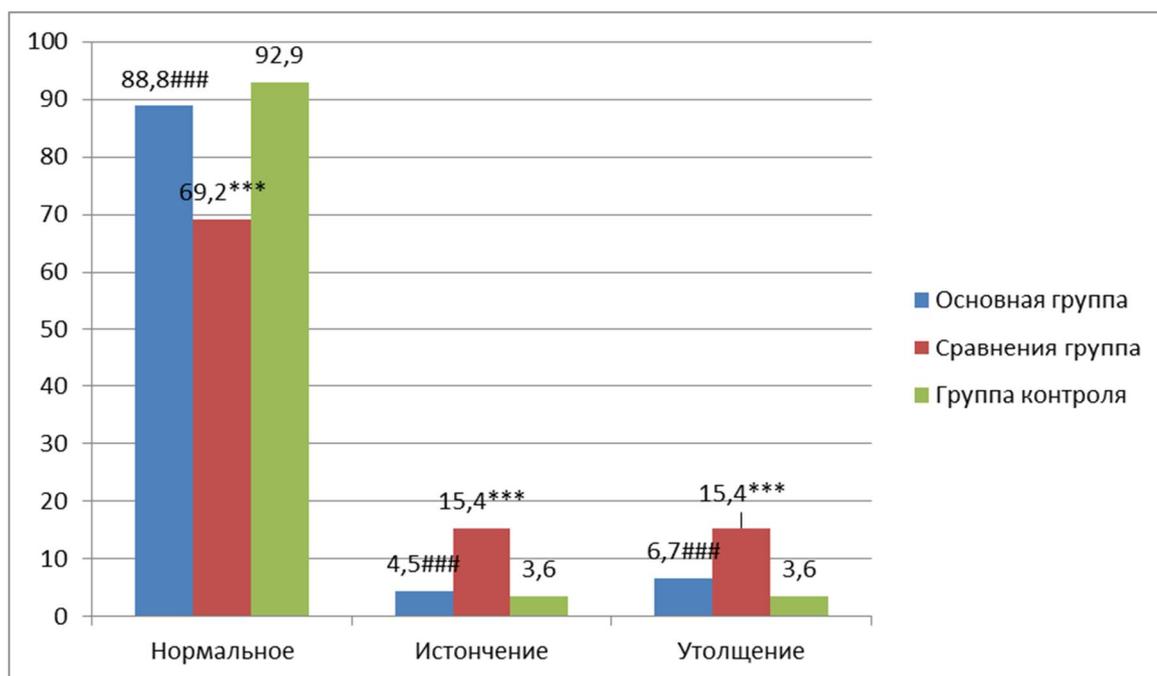


Рисунок 30. Характеристика толщины плаценты по УЗИ ($P \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля:*** – $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: ### - $p < 0,001$.

По результатам исследования у родильниц, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, достоверно чаще установлена нормальная толщина плаценты ($p < 0,01$). Частота истончения плаценты у беременных, прошедших ее, $4,5 \pm 2,2$ не отличалась от группы сравнения ($p > 0,05$) и была в 3,4 раза реже чем без нее - $15,4 \pm 2,5$ ($p < 0,001$). Установлено, что уменьшение толщины плаценты находилось в прямой корреляционной зависимости умеренной тесноты связи ($r = +0,28$, $p < 0,05$) от степени тяжести плацентарной недостаточности и проявлений НДСТ. Нельзя

исключить, что уменьшение толщины плаценты является признаком ПН. Частота утолщения плаценты у женщин, ведение гестации у которых было в соответствии с разработанным алгоритмом, в 4,3 раза реже ($p < 0,001$). Мы считаем, что увеличение толщины плаценты связано с развитием компенсаторно-приспособительных реакций и адаптационными процессами при плацентарной недостаточности. У беременных при клинически выраженной ПН уменьшение толщины плаценты, по-видимому, обусловлено отсутствием компенсаторных механизмов.

У беременных, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, как и в группе контроля в большинстве наблюдений установлено нормальное количество околоплодных вод ($p > 0,05$), у пациенток группы сравнения чаще беременность сопровождалась многоводием ($19,2 \pm 2,5$) и маловодием ($11,6 \pm 2,4$) ($p < 0,05$).

6.2. Макроморфологические изменения в плаценте у рожениц с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Визуальные изменения в плаценте представлены в приложении 4.

У рожениц основной группы при визуальной оценке достоверно реже выявлены изменения формы плаценты, аномалии прикрепления пуповины ($p < 0,001$). Длина пуповины у рожениц в группах ($62,3 \pm 8,6$ см, $61,9 \pm 7,2$ см и $60,8 \pm 5,8$ см) не отличалась ($p > 0,05$). Однако длинная пуповина более 60 см в 3 раза чаще выявлена у рожениц группы сравнения 9 (17,3%) по отношению к группе контроля 3 (5,4%), при наличии абсолютно короткой у 2 (3,9%).

У рожениц прошедших традиционную тактику ведения беременности, чаще выявлена аплазия одной артерии и ложные узлы пупочного канатика.

На разрезе ткани плаценты у $36,5 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$) пациенток выявлены патологические изменения материнской поверхности (очаговые кровоизлияния и мелкие сгустки крови различного размера, изменения цвета и строения), что указывает на различное время их формирования и не исключает частичную отслойку плаценты. Давность ее подтверждается дефектом после удаления гематом. У рожениц с АГ и НДСТ, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, ретроплацентарные гематомы выявлены в 2,5 раза реже. Выявлены истинные хронические геморрагические инфаркты, указывающие на значительные нарушения маточно-плацентарного кровообращения, а так же кисты плаценты.

Характеристика плаценты, как органа представлена в рисунке 31.

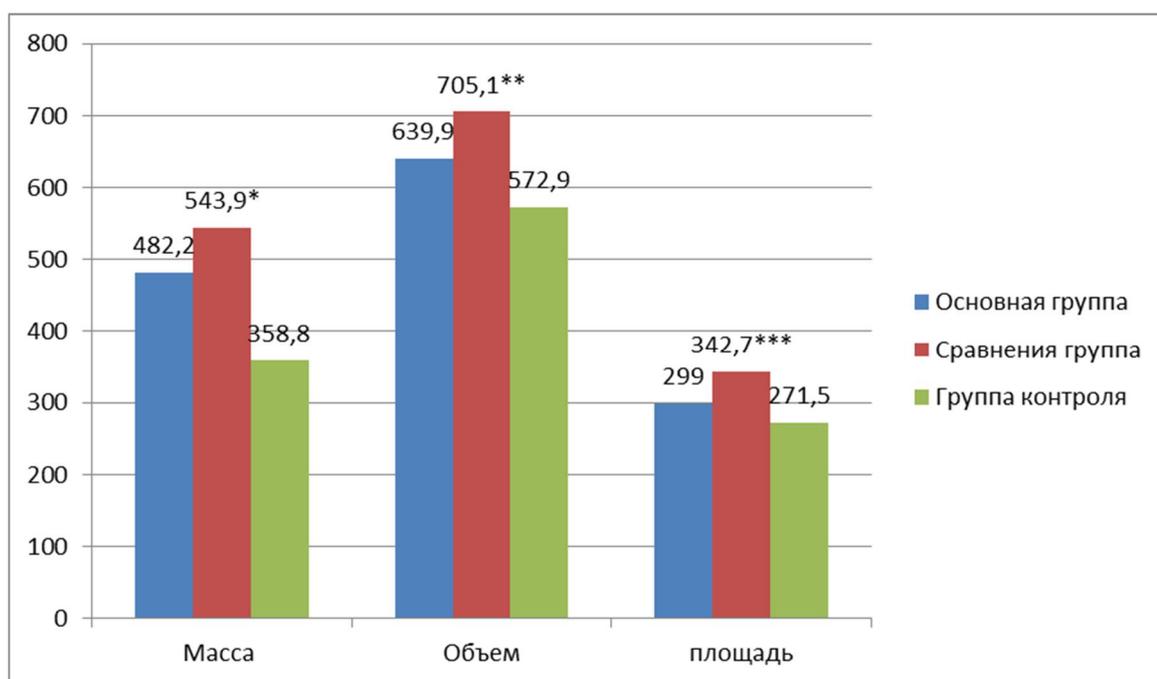


Рисунок 31. Характеристика органомерических показателей плаценты (M±m)

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

Выраженные изменения плаценты как органа происходили в плацентах женщин, прошедших традиционное ведение беременности: увеличение средней массы $543,9 \pm 73,3$ г ($p < 0,05$), объема $705,1 \pm 37,6$ см³ ($p < 0,01$),

площади материнской поверхности $342,7 \pm 8,7 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$) без изменения толщины плаценты $2,06 \pm 0,07 \text{ см}$ ($p > 0,05$). Указанные изменения можно объяснить истощением компенсаторно-приспособительных реакций плодово-плацентарного комплекса на фоне нарушений метаболизма соединительной ткани.

Таким образом, у беременных с АГ и НДСТ, особенно при отсутствии усовершенствованной тактики ведения беременности, чаще выявлены аномалии строения плаценты и пуповины, ретроплацентарные гематомы, сопровождающиеся нарушением кровообращения органа – инфарктом.

6.3. Микроморфологическая характеристика строения плаценты у обследуемых родильниц

Учитывая структуру осложнений беременности, родов в динамике исследования проведен анализ результатов гистологического исследования плацент всех родильниц. При гистологическом исследовании плацентарной ткани у женщин с АГ и НДСТ выявлены различные морфологические изменения, характеризующие хроническую плацентарную недостаточность. Развитие необратимых патологических изменений нередко обусловлено инфекционно-воспалительным процессом в связи с чем проведен анализ частоты выявления морфологических признаков ПН «инфекционного генеза» (приложение 5).

По результатам гистологического исследования среди признаков инфекционного генеза группе контроля, как и в основной группе, первое ранговое место занимали виллузит, второе – париетальный хориодецидуит, третье – краевой плацентит, в группе сравнения, соответственно, париетальный хориодецидуит, интервиллузит, базальный децидуит.

При интервиллузите преобладала частота экссудативной, при базальном децидуите - продуктивной формы воспаления. Выявлена диффузная лейкоцитарная инфильтрация базальной пластинки плаценты. Указанные

результаты гистологического исследования не исключали восходящий и гематогенный пути инфицирования плаценты.

Усовершенствованная тактика ведения беременности позволяет снизить воспалительные изменения в плацентах пациенток с соединительнотканной дисплазией, что подтверждено достоверным снижением частоты париетального хориодецидуита экссудативной формы, базального децидуита экссудативной и продуктивной формы, интервиллусита ($p < 0,001$), виллусита ($p < 0,05$) и хориоамнионита ($p < 0,05$).

Воспалительные изменения в плаценте сопровождаются феноменом нарушения созревания ворсинчатого дерева (рисунок 32).

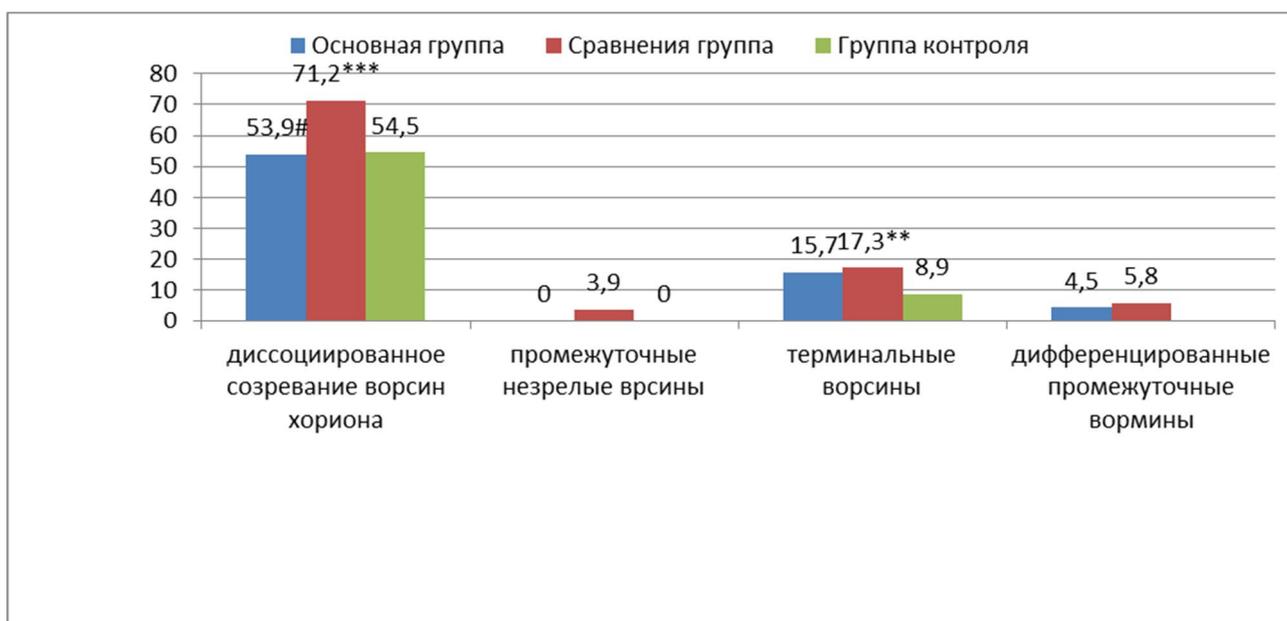


Рисунок 32. Характеристика признаков нарушения созревания ворсинчатого дерева ($P \pm m$)

Примечание: достоверность различий показателей между группой контроля и сравнения: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между основной и сравнения # – $p < 0,05$.

Анализ нарушений созревания ворсинчатого дерева в последах родильниц показал достоверное уменьшение их числа при усовершенствованном ведении гестации $74,2 \pm 3,4$ 2 ($p < 0,05$), ведущими среди которых было диссоциированное созревание ворсин хориона ($p < 0,05$),

указывающие на повышение оксигенации плодовой крови при выраженной хронической гипоксии плода.

В плацентах, особенно у женщин, не прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, помимо нормальных терминальных ворсин выявлены зоны промежуточных дифференцированных и незрелых ворсин, что является маркером повреждений фетоплацентарной системы и обусловлено остановкой развития ворсинчатого дерева в 24 недель гестации [90].

Результаты зрелости плаценты представлены на рисунке 33.

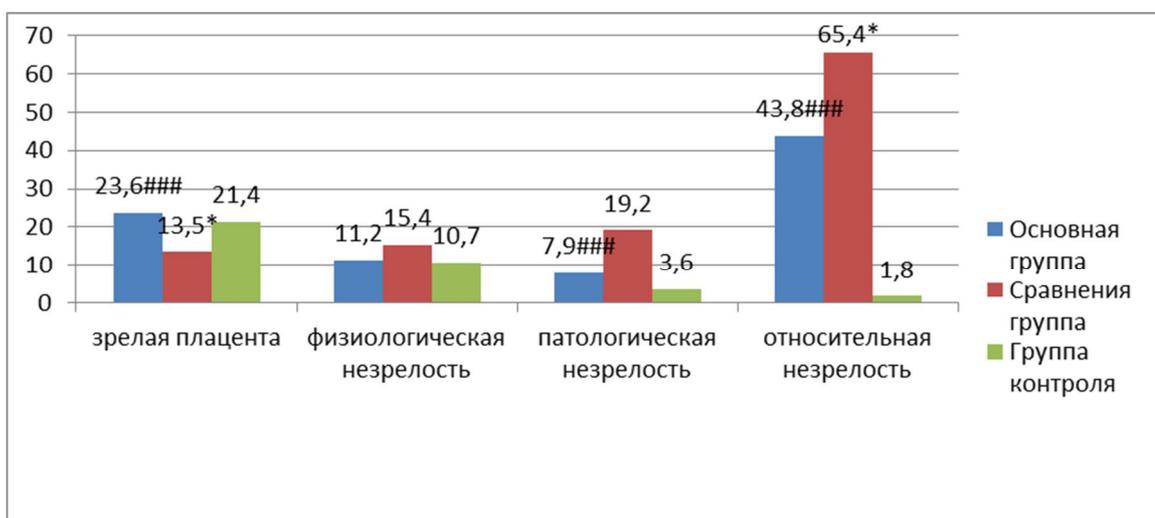


Рисунок 33. Характеристика зрелости плаценты

Примечание: достоверность различий показателей между группой контроля и сравнения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между основной группой и сравнения: # – $p < 0,001$.

Частота зрелой плаценты у пациенток, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности ($23,6 \pm 1,7$) была достоверно чаще ($p < 0,001$) и не отличалась от группы контроля – $21,4 \pm 4,3$ ($p > 0,05$). Наличие признаков физиологической и структурной незрелости плаценты характеризует наиболее тяжелые признаки плацентарной недостаточности. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности позволило достоверно снизить их частоту ($p < 0,001$).

Признаки инволютивно-дистрофических изменений в плацентах показаны в рисунке 34.

Гистологическая картина инволютивно-дистрофических изменений достоверно чаще выявлена в плацентах группы сравнения: склероз стромы опорных ворсин ($p < 0,001$), парабазальные гематомы, стеноз и парез сосудов опорных и промежуточных ворсин ($p < 0,05$), псевдоинфаркты ($p < 0,01$). Применение усовершенствованной тактики ведения беременности позволило сохранить состояние плаценты на уровне группы контроля ($p > 0,05$). Частота кальциноза, фокальных некрозов, инволютивных синцитиальных мембран и редукции сосудов терминальных ворсин была достоверно реже ($p < 0,001$).

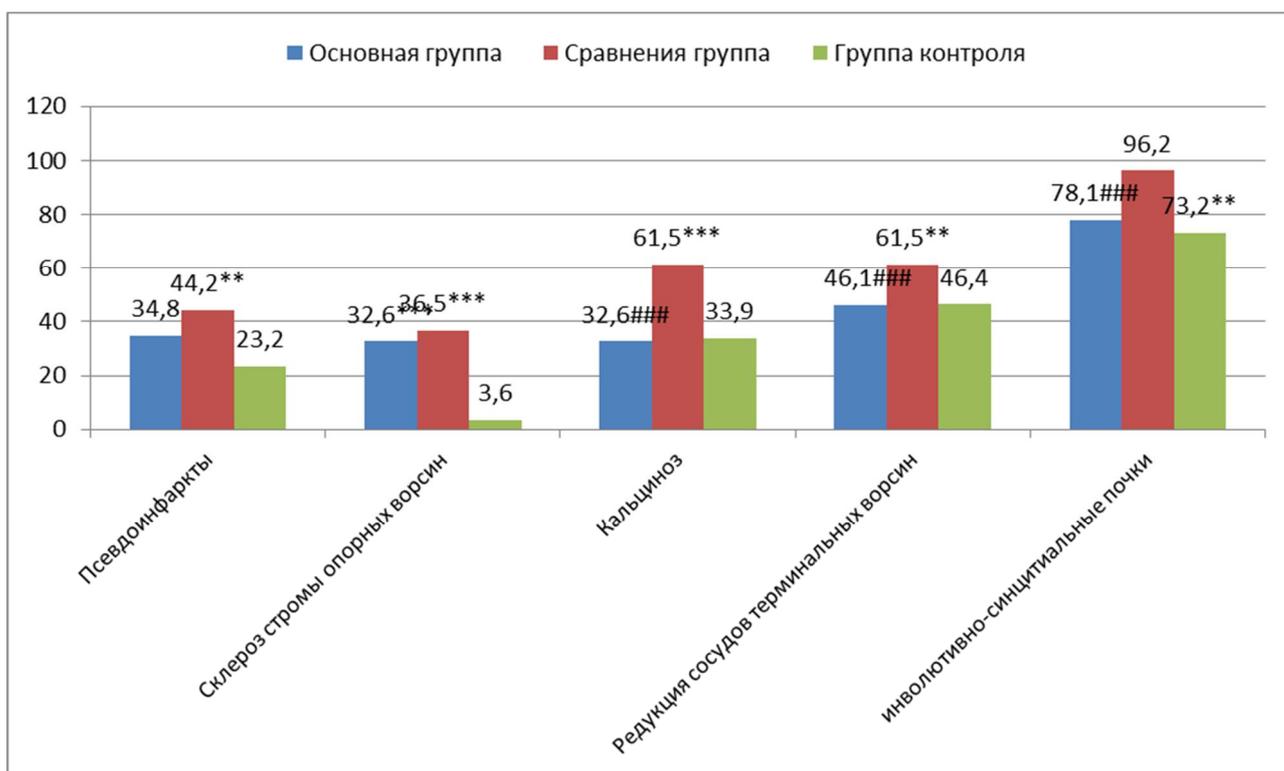


Рисунок 34. Характеристика признаков инволютивно-дистрофических изменений последов у рожениц ($P \pm m$)

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между основной и группой контроля ### - ($p < 0,001$).

Потеря резервных возможностей при хронической плацентарной недостаточности характеризовалась по результатам гистологического

исследования наличием псевдоинфарктов - $44,2 \pm 45,2$, редукцией сосудов терминальных ворсин - $61,5 \pm 4,6$, инволютивными синцитиальными (старыми) почками - $96,2 \pm 2,6$ ($p < 0,01$), склероза стромы опорных ворсин - $36,5 \pm 5,9$, кальцинозом $61,5 \pm 4,6$ ($p < 0,001$), парабазальных гематом - $40,4 \pm 4,1$, стенозом сосудов опорных и промежуточных ворсин - $40,4 \pm 4,1$, фокальных некрозов ворсин - $84,6 \pm 3,4$, пареза сосудов ворсин - $23,1 \pm 3,7$ ($p < 0,05$).

Компенсаторно-приспособительные механизмы на тканевом и клеточном уровне по результатам гистологического исследования были более выражены при применении усовершенствованной тактики ведения беременности (рисунок 35).

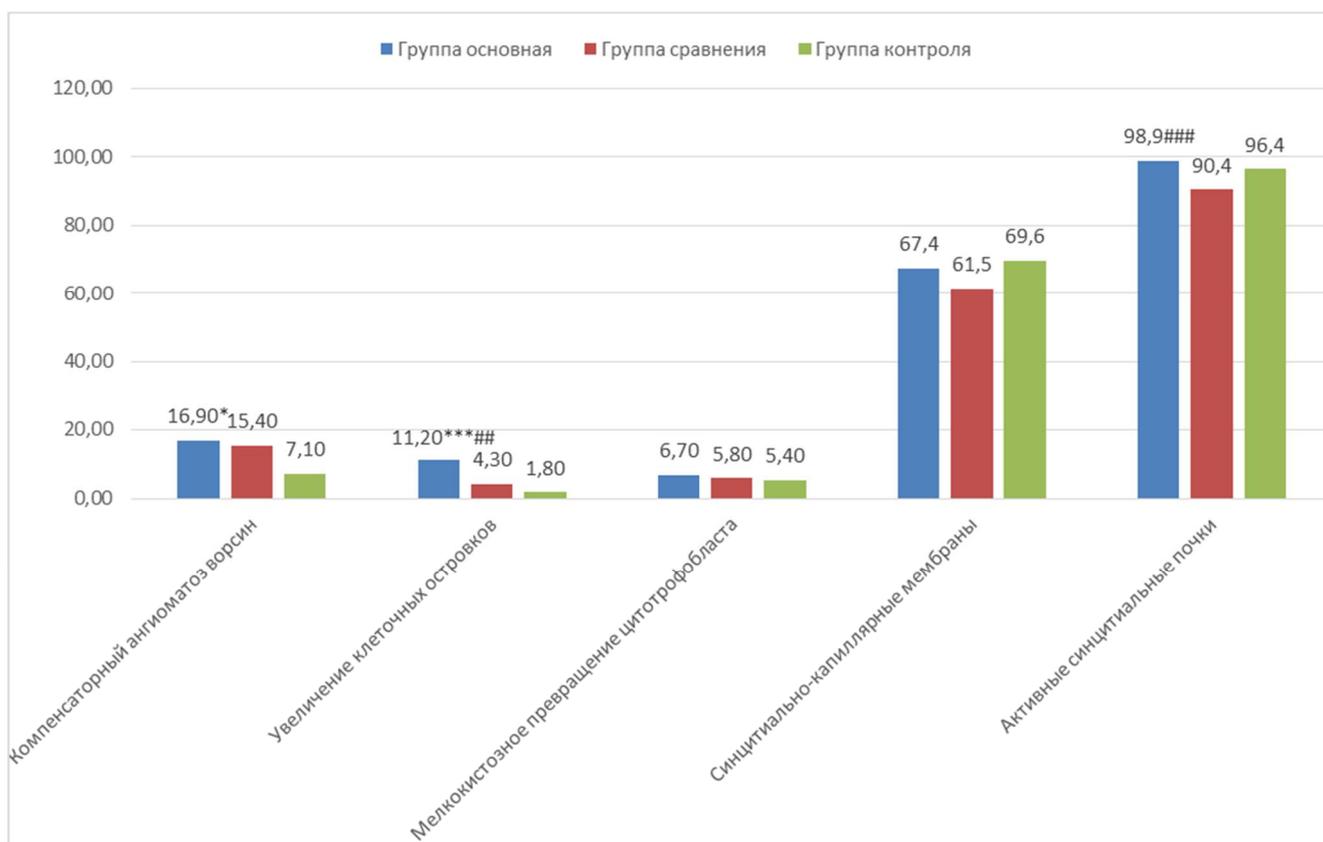


Рисунок 35 -Характеристика компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте

Примечание: : * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – показатель при сравнении групп между собой; # - $p < 0,05$ - между основной группой и сравнения:.

Достоверно чаще в плацентах основной группы выявлен компенсаторный ангиоматоз ворсин ($p < 0,05$), увеличение клеточных островков и активных синцитиальных почек ($p < 0,001$), характеризующих компенсаторно-приспособительные возможности ткани.

Необходимо указать, что в плацентах родильниц с АГ на фоне НДСТ по результатам гистологического исследования, отмечалось сочетание различных морфологических изменений, наиболее выраженных при отсутствие усовершенствованной тактики ведения беременности, что указывает на более раннее их возникновение и прогрессирование ПН.

Обращает внимание, что в 2 раза реже - 3 (5,8%) в плацентах родильниц основной группы обнаружена ДНК-вирусная инфекция.

Таким образом, у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани результаты гистологического исследования указывают на длительное и агрессивное воздействие гипоксии, вызывающие хроническую фетоплацентарную недостаточность. В плацентах женщин, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, морфологические изменения характеризовались сохранением адаптационных механизмов регуляции фетоплацентарного комплекса в условиях гипоксии.

РЕЗЮМЕ

Наличие плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани подтверждено по результатам морфофункционального исследования плаценты:

- по ультразвуковой плацентографии выявлено достоверное увеличение частоты преждевременного созревания плаценты, утолщение и истончение ее, мало- и многоводие;

- при визуальной оценке выявлено достоверное увеличение частоты аномалии формы, прикрепления пуповины, патологических изменений материнской поверхности плаценты;

-при гистологическом исследовании увеличение частоты признаков «инфекционного генеза»:

- 1) плацентарный хориоамниональный, париетальный и базальный хориодецидуит, интервиллузит, виллузит, васкулит, краевой плацентит
- 2) нарушения созревания ворсинчатого дерева (диссоциированное созревание ворсин хориона, вариант терминальных ворсин)
- 3) зрелости плаценты (патологическая, относительная незрелость)
- 4) инволютивно-дистрофических изменений (парабазальная гематома, псевдоинфаркты, склероз опорных ворсин, кальциноз, склероз, парез, редукция сосудов ворсин, инволютивно - синцитиальные почки)
- 5) Отсутствие компенсаторно-приспособительных изменений

-основными признаками улучшения при плацентарной недостаточности на фоне применения усовершенствованной тактики ведения беременности следует считать уменьшение числа признаков инфекционного генеза, нарушения созревания ворсинчатого дерева ($p < 0,05$), патологической незрелости плаценты, инволютивно - дистрофических изменений ($p < 0,001$), улучшение компенсаторных возможностей (увеличение клетчаточных островков, активных синцитиальных почек).

ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

7.1 Состояние новорожденного у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазии соединительной ткани, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности и родов.

Принимая во внимание неблагоприятное влияние АГ на фоне НДСТ на развитие плода, и медицинскую эффективность проводимой усовершенствованной программой ведения беременности и родов, мы изучили раннюю неонатальную адаптацию новорожденных. Показатели массы тела и роста новорожденных достоверно не отличались ($p > 0,05$) (таблица 20).

Таблица 20 –Характеристика массо-ростовых показателей новорожденных ($M \pm m$)

Показатель	Группы		
	Основная n=89	Сравнения n=52	Контроля n=56
Масса, г	3595,7±554,2	3098,4±529,3	3498,6±587,1
Рост, см	51,6±2,4	50,3±2,1	52,2±3,0
Окружность головки, см	35,9±1,7	35,1±1,3	35,4±1,1
Окружность груди, см	34,0±1,6	33,9±1,8	34,2±1,3

Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов позволило сохранить массо-ростовые показатели новорожденных на уровне детей группы контроля. Масса новорожденного зависела от степени тяжести и отсутствия усовершенствованной тактики ведения беременности и родов ($r=+0,32$, $p<0,05$).

Оценка новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минуте показана в таблице 21.

Таблица 21 -Характеристика состояния новорожденных (P±m)

Состояние новорожденных	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Недоношенность	3	3,4±1,4####	9	17,8±1,7***	1	1,8±1,6
Гипотрофия I степени	5	5,6±1,8####	8	15,4±2,4***	3	5,3±2,6
Гипотрофия II степени	1	1,1±1,0####	5	9,6±2,1***	-	-
Оценка по Апгар на 1 – ой минуте	8,2±0,3		7,6±0,3*		8,8±0,4	
Оценка по Апгар на 5 – ой минуте	8,9±0,4		8,3±0,4*		9,2±0,3	

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - p<0,05, *** - p<0,001; между основной группой и сравнения: #### - p<0,001.

Наиболее низкие средние показатели по шкале Апгар, частоты недоношенности, гипотрофии и особенно ЗРП второй степени тяжести оказались у новорожденных от матерей с АГ на фоне НДСТ не прошедшие усовершенствованную тактику ведения беременности и родов по отношению к группе контроля (p<0,05) (p<0,001).

У родильниц, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности и родов, состояние новорожденных не отличалось от группы контроля. Частота гипотрофии и недоношенности у них была достоверно реже по отношению к группе сравнения (p<0,001).

Медицинская эффективность усовершенствованной тактики ведения беременности и родов подтверждена улучшением состояния младенцев родильниц, при рождении которое не отличалось от младенцев здоровых женщин.

Показано, что уровень перинатальной заболеваемости у новорожденных, рожденных женщинами, прошедшими усовершенствованную тактику ведения беременности и родов, не отличался от группы контроля (p>0,05) (рисунок 36).

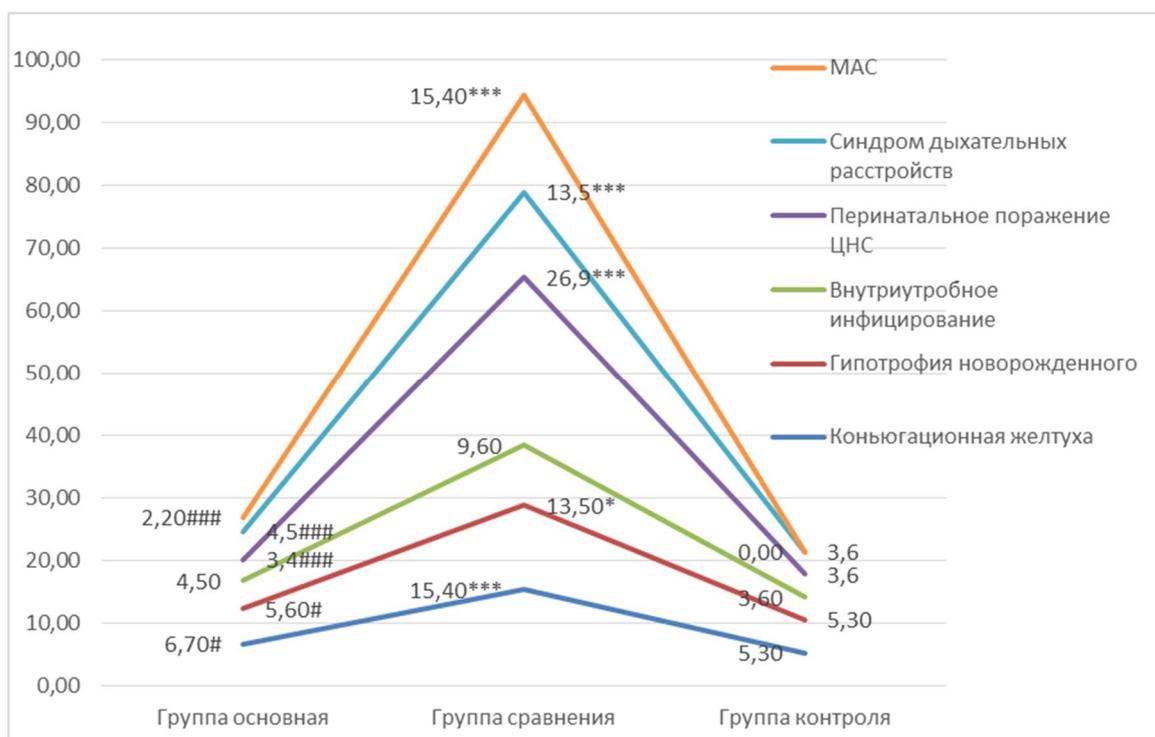


Рисунок 36 - Структура болезней новорожденных у женщин сравниваемых групп (P±m)

Примечание: * – p <0,05, *** - p <0,001 при сравнении групп между собой; # - p <0,05, ### - p <0,001 между основной группой и сравнения:

Следует указать, что влияние усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у пациенток с артериальной гипотонией и в сочетании соединительнотканной дисплазией привело к снижению частоты перинатального поражения ЦНС в 8 раз, МАС в 7 раз, синдрома дыхательных расстройств в 3 раза (p<0,001), конъюгационной желтухи и гипотрофии новорожденных в 2,3 раза (p<0,05) по отношению к группе сравнения.

Результаты исследования, полученные нами, убедительно показывают, что у женщин с признаками АГ и НДСТ, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности и родов, реже выявляется пре- и постнатальная патология.

7.2 Прогностические критерии ведущих синдромов плацентарной недостаточности у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

При изучении связей между разными признаками становится понятно взаимоотношение состояния беременной и факторов, приводящих к изменению ее здоровья.

Проведено исследование частоты ведущей соматической патологии в течение беременности по выявлению факторов риска возникновения ПН (таблица 22).

Таблица-22 Характеристика модели оценки риска развития плацентарной недостаточности.

	Группы					
	Основная n=89			Сравнения n=52		
	OR	95% CI	S	OR	95% CI	S
Анемия						
I триместр	0,868	0,436- 1,728	0,352	1,803	0,839- 3,874	0,390
III триместр	2,849	0,900- 9,016	0,588	6,314	1,959- 20,354	0,597
Тромбоцитопения						
I триместр	3,274	0,372- 28,783	1,109	7,174	0,833- 61,679	1,098
III триместр	3,976	0,466- 33,938	1,094	14,756	1,831- 118,911	1,056

У пациенток основной группы по отношению к группе сравнения, модели распространения отношения шансов (ОШ) оценивали влияние соматической патологии на возникновение ПН. Для оценки факторов риска

развития ПН у пациенток исследуемых групп проведен расчет отношения шансов(ОШ) с расчетом доверительных интервалов.

Анализ влияния факторов риска развития ПН при оценке соматической патологии позволил установить, что наибольшее сильное влияние оказывают болезни системы кровообращения, в частности тромбоцитопения. Особенно у беременных с АГ на фоне НДСТ при отсутствии подготовки к родам со II триместра (OR=7,174, 95% CI 0,833 – 61,679, S=1,098) и в III триместре (OR=14,756, 95% CI 1,831-118,911, S=1,056) и анемия соответственно (OR=1,803, 95% CI 0,839 – 3,874, S=0,390) и (OR=6,314, 95% CI 1,859-20,351, S=0,597). Наиболее сильное влияние риска развития ПН оказывает тромбоцитопения со третьего триместра беременности (OR=3,976, 95% CI 0,466-33,938, S=1,094) и анемия (OR=2,849, 95% CI 0,900-9,016, S=0,588) . Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у беременных с АГ и НДСТ позволяет исключить риск развития ПН во втором триместре беременности при анемии и снизить его в третьем триместре в 2,2 раза, тромбоцитопении в 3,7 раза.

Распределение оценки шансов осложнений беременности у пациенток с АГ и НДСТ представлены в таблице 23.

Анализ влияния факторов риска на развитие ПН при оценке осложнений беременности позволил установить, что наиболее сильное влияние оказывают осложнения беременности у пациенток при применении традиционной тактики ведения беременности и родов. Высокий риск развития ПН у беременных с ранним токсикозом (OR=2,343, 95% CI 1, 048-5,237, S=0,410) по отношению к пациенткам основной группы, где он отсутствует (OR=0,998, 95% CI 0, 475-2,146, S=0,385). При угрозе прерывания беременности у беременных группы сравнения с 14-16 недель до родов выражен риск развития ПН. В то время как у беременных основной группы он ниже, во втором триместре отсутствует (OR=0,395, 95% CI 0,180-0,864, S=0,400) и в третьем в 3 раза меньше (OR=1,284, 95% CI 0,368-4,480, S=0,638).

Таблица – 23- Распределение оценки шансов осложнений течения беременности по риску развития ПН.

Показатель	Группы					
	Основная n=89			Сравнения n=52		
	OR	95% CI	S	OR	95% CI	S
Ранний токсикоз	0,998	0,475- 2,146	0,385	2,343	1,048- 5,237	0,410
УПБ 1 триместр	1,145	0,468- 2,802	0,457	1,567	0,599- 4,098	0,491
УПБ 2 триместр	0,395	0,180- 0,864	0,400	1,046	0,425- 2,107	0,409
УПБ 3 триместр	1,284	0,368- 4,480	0,638	3,900	1,170- 13,005	0,614
НМППК 2 триместр	1,264	0,112- 14,278	1,237	4,583	0,495- 42,424	1,135
НМППК 3 триместр	1,919	0,195- 18,915	1,168	5,851	0,660- 51,86	1,113
Преэклампсия	1,607	0,301- 8,581	0,855	5,651	1,160- 27,538	0,808

Наиболее сильное влияние риска развития ПН у беременных группы сравнения при наличии преэклампсии умеренной степени (OR=5,651, 95% CI 1, 160-27,538, S=0,808), в основной группе он ниже в 3,5 раза (OR=1,607, 95% CI 0,301-8,581, S=0,855). В группе сравнения независимо от срока беременности наиболее сильное влияние риска развития ПН у беременных при наличии НМППК, в основной группе который ниже в 3 раза.

Таким образом установлено, что сильное влияния риска развития ПН у беременных с артериальной гипотонией и соединительнотканной дисплазией оказывают болезни крови: тромбоцитопения и анемия, осложнения беременности: ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, НМППК,

умеренная преэклампсия независимо от срока гестации. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у беременных с АГ и НДСТ позволяет исключить или снизить влияние риска развития ПН, при наличии анемии и тромбоцитопении, осложнений беременности: угрозы прерывания беременности и преэклампсии во втором триместре.

Прочность связей и их статическую значимость определяли с применением корреляционного анализа, выявлены ведущие факторы формирования и критерии ранней диагностики плацентарной недостаточности.

Анализ функциональной зависимости связей у пациенток с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани показал наличие прямой корреляционной зависимости средней степени связи ($r \approx +0,32$, $p < 0,05$) между патологической незрелостью плаценты и концентрацией свободного гидроксипролина в жидкостных средах, подтверждающих активацию катаболических процессов распада коллагена. Безусловно, высоко значимой является активация катаболических процессов распада коллагена при хронической плацентарной недостаточности у обследуемых женщин.

Установлена прямая корреляционная зависимость высокой степени связи между повышением уровня свободного гидроксипролина в сыворотке крови ($r = 0,78$, $p < 0,01$) и в околоплодных водах ($r = 0,75$, $p < 0,01$) и тяжестью хронической плацентарной недостаточности, а так же обратная корреляционная зависимость между концентрацией свободного гидроксипролина соответственно ($r = 0,43$, $p < 0,05$) и ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и выведением его с мочой.

Усиление распада коллагена при хронической плацентарной недостаточности подтверждает так же наличие прямой корреляционной зависимости между концентрацией коллагенолитической активности в сыворотке крови ($r = 0,62$, $p < 0,05$) и околоплодных водах ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и нарастанием хронической плацентарной недостаточности. Положительное

влияние усовершенствованной тактики ведения беременности, на процессы происходящие в плаценте беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани подтверждено усилением компенсаторно-приспособительных механизмов, выявлена прямая корреляционная зависимость средней степени между концентрацией связанного цитратрастворимого коллагена в плацентарной ткани ($r=0,38$, $p<0,05$) и увеличением клеточных островков, а так же ($r=0,44$, $p<0,05$) активных синцитиальных почек при гистологическом исследовании плаценты.

Таким образом, у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани по нарастанию катаболических процессов метаболизма соединительной ткани установлено взаимовлияние распада коллагена и нарастание хронической плацентарной недостаточности. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов является профилактирующим ее компонентом, так как способствует активации анаболических процессов. Улучшение в метаболизме соединительной ткани позволило сохранить компенсаторно-приспособительные механизмы в органе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе плацентарная недостаточность одна из основных причин перинатальных потерь и заболеваемости, а так же инвалидизации детей. По данным О.В.Макарова и соавт. (2012), частота её достаточно велика при соматической патологии и осложнениях беременности, ранняя диагностика которой остается актуальной проблемой современного акушерства.

Методы эхографии и функциональной оценки состояния плода (кардиотокография, кардиоинтервалография, доплерометрическое исследование кровотоков) используемые на современном этапе, высокоинформативны только при тяжелых формах плацентарной недостаточности и задержки развития плода. По данным ряда авторов, плацентометрия позволяет выявить ПН только в 55%, при тяжелой степени в 83,3% [34,35,71].

Актуальность выбранной темы обусловлена также высокой частотой соединительнотканной дисплазии от 33% до 61% и артериальной гипотонии от 6,2% до 44,2% у беременных [52]. Нарушения синтеза коллагена, метаболизма гликопротеинов и гексозаминов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани ведет к активности системного воспалительного ответа, нарушениям маточного плацентарно-плодового кровообращения, страданию плода, снижению адаптационных возможностей новорожденного [52, 82]. Артериальная гипотония сопровождается снижением ударного и минутного объема сердца, увеличением или снижением резистентности сосудистого русла, обусловленных снижением уровня катехоламинов, изменением метаболизма серотонина и активности коры надпочечников, приводящих к нарушению общего состояния, гемоциркуляции, маточно-плацентарно-плодового кровотока, развитию гипоксии и задержки роста плода [9, 11, 26, 42, 54, 79, 84, 103, 111]. Артериальная гипотония, как и недифференцированная дисплазия

соединительной ткани приводит к увеличению частоты ПН, угрозы прерывания беременности, невынашивания и недонашивания, преэклампсии, высокому проценту преждевременных родов (12,5-21,9 %), аномалиям родовой деятельности, преждевременному разрыву плодных оболочек, сопровождающегося в 30% перинатальными потерями.

В доступной нам литературе мы не встретили результатов исследования оценки течения периода гестации, состояния плода и новорожденного у женщин при сочетании такой экстрагенитальной патологии, как недифференцированная дисплазия соединительной ткани и артериальная гипотония. Изучение состояния соматического и репродуктивного здоровья, нарушения плацентарного комплекса, показателей биополимеров соединительной ткани позволит снизить акушерские осложнения и улучшить исходы для матери и плода.

В связи с вышеуказанным, особую актуальность в ранней диагностике ПН приобретает изучение метаболизма соединительной ткани в жидкостных средах и в плацентарной ткани у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипотонией на фоне усовершенствованной тактики ведения беременности и родов.

Программа исследования для решения цели и задач включала 3 этапа. На 1 этапе было осуществлено анкетирование среди 20746 беременных для анализа распространенности АГ и НДСТ. На 2 этапе проведено когортное исследование с участием 197 беременных в период 2013-2016 гг.. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии после получения добровольного информированного согласия женщин, не противоречащих международным этическим требованиям ВОЗ, предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

Учитывая частоту артериальной гипотонии среди сердечно-сосудистых заболеваний от 17,0% до 44,2% и соединительнотканной дисплазии от 12% до 36% (52,0%) у беременных позволило нам сформировать репрезентативную выборочную совокупность 99 единиц наблюдения. Для

более углубленного анализа изучаемой проблемы нами было обследовано 141 пациентка, с АГ и НДСТ. Из них 89 (63,1%) – основная группа беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани, прошедших усовершенствованную тактику и дифференцированный подход к ведению беременности и родов, 52 (36,9%) – группа сравнения беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у которых применена традиционная тактика ведения беременности и родов (приказ МЗ РФ №572н от 01.11.2012г). Группа контроля представлена 56 здоровыми беременными без АГ и НДСТ. Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки – методом урнов сбалансированных групп идентично по возрасту, паритету родов, социальному, образовательному и семейному статусу. Результаты получены при проспективном исследовании и выкопировке сведений из индивидуальной карты беременной, истории родов, истории развития новорожденного, патогистологического заключения исследования плаценты в специально разработанную «Карту оценки состояния матери, новорожденного и плаценты».

Критерии включения в основную группу и сравнения: артериальная гипотония, возраст от 16 лет до 40 лет, недифференцированная дисплазия соединительной ткани легкой степени.

Критерии исключения: дифференцированная дисплазия соединительной таани; эндокринные заболевания; хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации; инфекционные заболевания; невынашивание беременности в анамнезе; многоплодная беременность; возраст младше 16 и старше 40 лет.

Беременные находились на диспансерном наблюдении акушера-гинеколога совместно с кардиологом и терапевтом в течение всего периода гестации. Диагноз артериальной гипотонии всем пациенткам был выставлен терапевтом или кардиологом до наступления настоящей беременности и

недифференцированной дисплазии соединительной ткани легкой степени 101 (71,6%) до гестации и 40 (28,4%) беременным в I триместре беременности. Конкретизация нозологической формы артериальной гипотонии у беременных группы наблюдения проводилась в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (Женева, 1995), согласно которой – O26.5 – гипотензивный синдром у матери, I95.8 – другие виды гипотензии, I 95.9 – гипотензия неуточненная.

Возраст пациенток колебался от 16 до 40 лет. Средний возраст в группах не отличался ($p > 0,05$).

Для оценки состояния беременной, плода и новорожденного использовалась система этапного наблюдения с изучением клинико-лабораторных показателей у всех беременных женщин в динамике гестации. Разработаны индивидуальные регистрационные карты с целью сбора и анализа полученных результатов, в которые заносились сведения анамнеза, результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Помимо общеклинических методов исследования, включающих сбор жалоб, анализ развития заболевания, репродуктивного анамнеза, и соматической патологии проводились физикальные методы обследования по общепринятым стандартам, стандартное клинико-лабораторное обследование.

Учитывались главные и второстепенные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани по критериям Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985) [26], учитывалась степень выраженности фенотипических проявлений и клинической значимости согласно критериям по Т.Ю. Смольновой (2003) [125].

Ультразвуковое исследование плода проводилось в соответствии с практическими рекомендациями ISUOG в скрининговых сроках: 12-13, 20-21, 32-34 недель беременности на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «Aloca SSD 1400», «Aloca SSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония). Ультразвуковая доплерография позволяла выявить

нарушения маточно-плацентарного и плодового кровотока в сроках 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).

Оценка состояния плода после 26 недель беременности кардиотокографическое исследование проводилось на аппарате: МАК-02 «Ч» (Россия), Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Великобритания).

Состояние новорожденного проводилось с оценкой адаптационных возможностей ЦНС; морфофункциональных признаков доношенности и зрелости, массо-ростовых показателей, по Апгар. В период наблюдения в условиях родильного дома обращалось внимание на различные нарушения раннего неонатального периода в состоянии здоровья новорожденного.

Морфофункциональное исследование плаценты согласно стандартным методикам проводилось с окраской срезов по Ван-Гизону в Республиканском детском патолого-анатомическом бюро г. Ижевска (заведующая – И.В. Федорова). Заключение исследования плаценты формировалось по результатам патогистологического исследования плаценты в соответствии с данными экспертно-компьютерной системы прогнозирования состояния здоровья детей [90].

В сыворотке крови, моче и околоплодных водах и плацентарной ткани исследовали свободный гидроксипролин, фракции и суммарный коллаген по методу, предложенному R.E. Neuman, M.A. Logan (1950) и модифицированному П.Н. Шараевым и соавт. (1981) с использованием парадиметиламино-бензальдегида. Определение коллагенолитической активности основано на инкубации ферментсодержащей биологической жидкости с коллагеном и последующем определении продуктов распада этого белка по гидроксипролину [30].

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете *Microsoft Excel XP*. Для последующего анализа использовали статистическое программное обеспечение *Statistica 6.0*, параметрические и непараметрические методы

анализа. Сравнение двух независимых групп проводили с помощью критерия Стьюдента. Для исследования взаимосвязей количественных признаков друг с другом рассчитывали коэффициенты Пирсона и Спирмена [67].

Для оценки факторов риска развития ПН проведен расчет отношения шансов(ОШ) с расчетом доверительных интервалов с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

Сформированная нами репрезентативная совокупность и использованные методы позволили получить новые данные, характерные для ранней диагностики ПН, оценить особенности течения гестации на фоне метаболических изменений у женщин с АГ и НДСТ.

Совместно с терапевтом мы изучили патоморфоз соединительнотканной дисплазии и артериальной гипотонии в Удмуртии под влиянием экологических факторов, профилактических лечебных мероприятий и изменений социально-бытовых условий. В связи с чем, проведено изучение их распространенности у беременных для отработки оптимизации им акушерской помощи. Из 20746 беременных, взятых на «Д» наблюдение у 2425 (11,7%) выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы. В различных лечебных учреждениях республики их частота колебалась от 6% до 17% или от 1,6 до 30,0 на 100 беременных, что соответствовало 3 месту в структуре экстрагенитальной патологии. Следует особо указать, что в анамнезе у 321 (13,2%) у одного из родителей была соединительнотканная дисплазия, и у 568 (23,4%) страдали брат или сестра, соответственно артериальная гипотония была у 228 (9,4%) и у 429 (17,7%). В связи с чем, 36,5% пациенток имели риск наследования патологии метаболизма соединительной ткани, что согласуется с результатами Г.Т.Сухих и соавт. (2010). Установлена высокая распространенность АГ на 100 беременных, взятых под наблюдение в г. Ижевске 4,4 и северных районах 2,3.

Оценивая распространенность «пограничного» артериального давления среди беременных выявлено, что каждая пятая беременная под наблюдением

в УР (из 20746 - 907 (22,8%)), были с «пограничным» артериальным давлением. Особо следует выделить, что наличие АГ и «пограничного АД» на фоне НДСТ не входит в критерии оценки таких грозных осложнений гестации, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, гипоксия и задержка развития плода.

При проведении углубленного обследования в структуре сердечно-сосудистой патологии у каждой третьей (710 (29,3%)) беременной выявлена первичная АГ, установленная до беременности и у каждой седьмой НДСТ (363 (15,3%)). Из них у каждой четвертой (303 (28,2%)) констатировано сочетание недифференцированной дисплазии соединительной ткани и артериальной гипотонии.

Анализ распространенности в городской и сельской местности показал, что в городах республики число беременных с АГ на фоне НДСТ (38,6%) выше, чем в сельской местности (25,1%). Обнаружена зависимость частоты АГ на фоне НДСТ от географических и климатических условий. Выявлено, что при общем снижении числа заболеваний у жительниц сельской местности наблюдается рост его у беременных, проживающих в северных районах республики. В связи с чем, города и северный регион Удмуртской Республики являются территорией высокого риска на материнские и перинатальные потери. Это ещё раз подтверждает медицинскую и социальную значимость изучаемой проблемы.

Большинство пациенток основной группы и сравнения 128 (90,8±3,8) были в активном репродуктивном возрасте до 35 лет. Анализ социального статуса внутри групп показал, что большинство женщин имели высшее образование, были жительницами города ($p < 0,001$), по профессии - служащими и рабочими, находились в зарегистрированном браке ($p < 0,05$).

Оценивая репродуктивный анамнез, необходимо указать, что средний возраст наступления менархе у беременных в группах не отличался ($p > 0,05$). У обследуемых женщин достоверно реже (73,0±4,4 на 100 обследованных)

установлен нормальный менструальный цикл, чем в группе контроля ($92,8 \pm 4,4$ на 100 обследованных) ($p < 0,01$).

Из методов контрацепции лидировали ВМК (46,1% - основная, 44,2% - сравнения, 46,4% - группа контроля) и барьерные методы (23,6%, 26,9% и 25,0%). Сексуальный опыт был до 18 лет (94 (66,7%) и 32 (57,1%)).

При изучении акушерского анамнеза отсутствовали достоверные различия по паритету родов, что не противоречит данным О.В. Козиновой (2008). Количество беременностей в анамнезе у женщин с НДСТ и артериальной гипотонией колебалось от 0 до 8 и составило в среднем на одну женщину $3,2 \pm 1,5$, в группе контроля $2,9 \pm 1,4$ ($p > 0,05$). Количество родов соответственно $1,5 \pm 0,2$ и $1,8 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), преобладали первородящие (60,3% и 58,9%). Количество абортос колебалось от 0 до 6 ($0,7 \pm 0,4$ и $0,8 \pm 0,3$).

При анализе морфоантропометрических данных рост и прибавка массы тела в течение беременности не отличались ($p > 0,05$).

Таким образом, обследуемые нами группы беременных по возрастной характеристике, уровню образования, социальному положению и акушерскому анамнезу были сопоставимы между собой.

Среди работающих пациенток выявлены высокие психоэмоциональные и физические нагрузки, наличие вредных факторов на производстве, погрешности в питании, табакокурение, употребление алкогольных напитков.

На течение беременности, родов, послеродового периода, развитие плода оказывает состояние соматического здоровья матери, на каждую беременную основной группы пришлось в среднем 4,0, группы сравнения - 3,9 соматических заболеваний, что в 2,5 раз выше группы контроля - 1,5. В структуре заболеваемости у беременных с АГ и НДСТ лидировали заболевания ССС, болезни опорно-двигательного аппарата и инфекционные заболевания были на втором месте, болезни системы крови и в группе сравнения заболевания МВС и ЖКТ на третьем, что согласуется с данными

исследований О.В. Козиновой (2008), А.И. Мартынова (2011), Я.В. Мусаевой (2008) [26, 64, 69].

При обследовании сердечно-сосудистой системы у 54 ($60,7 \pm 4,5$) беременных основной группы и у 33 ($63,5 \pm 4,4$) – группы сравнения наблюдения выявлены малые аномалии сердца, из которых превалировали ЛХЛЖ – $21,3 \pm 3,4$ и $13,5 \pm 3,9$, ООО – $12,4 \pm 2,6$ и $13,5 \pm 2,9$ и ПМК – $11,2 \pm 2,4$ и $15,4 \pm 2,4$, нарушения ритма и проводимости соответственно – 38 ($42,7 \pm 4,1$) и 20 ($38,5 \pm 4,4$), проявляющиеся патологией функции синусового узла $20,2 \pm 2,1$ и синусовой тахикардией $17,3 \pm 1,2$ ($p < 0,05$).

У каждой третьей беременной были проявления астенического синдрома и синдрома сосудистых нарушений. Респираторный синдром субъективно воспринимался как чувство нехватки воздуха (у 3,4% пациенток 1 и 3,8% - 2 подгруппы), одышка при незначительном физическом, эмоциональном напряжении или состоянии покоя. Дыхательный дискомфорт нередко сопровождался сердцебиением, головокружением и повышенной потливостью. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции отмечались у значительного числа женщин в виде бледности, онемение кистей и стоп без грубых трофических нарушений.

На каждую пациентку с АГ и НДСТ приходилось 0,8 и группы контроля – 0,4 гинекологических заболеваний. Наиболее часто встречались ХВЗОМТ $50,6 \pm 5,3$ (основная) и $42,3 \pm 6,4$ (сравнения) и $23,2 \pm 5,6$ (группа контроля) ($p < 0,001$ и $p < 0,01$), нередко обусловлены ИППП ($p < 0,001$), в том числе хламидийной - $27,9 \pm 5,2$, кандидозной - $41,6 \pm 5,8$ ($p < 0,001$) и условно-патогенными (уреаплазменная – $49,8 \pm 5,5$ и микоплазменная – $16,2 \pm 4,6$) ($p < 0,001$).

Пациентки основной группы прошли усовершенствованную подготовку к планируемой беременности в течение 6 месяцев, включающую: физиопсихопрофилактическую подготовку беременной к рождению ребенка, компоненты «здорового образа жизни», ЛФК, водолечение. Для предупреждения нарушений венозного оттока от нижних конечностей

органов малого таза, повышающих риск тромбоэмболических осложнений, исключали длительные пассивные состояния. Учитывая то, что усиление гемодинамической нагрузки может способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений, исключали работу с источниками ионизирующего излучения, сочетания высокой температуры и влажности.

При назначении диеты учитывалось то, что коллаген быстро распадается, обращалось внимание на употребление мяса, морепродуктов, сыра, бобовых, бульонов, фруктов, овощей. Для коррекции метаболизма коллагена использовали витамины А, В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, РР, С, Е, D, минеральные вещества и микроэлементы кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, марганец, при необходимости дополнительно назначался магний оротат по 1,5 г в сутки в течение 6 месяцев с учетом противопоказаний и побочных действий.

Учитывая показания к применению Лимонтара – повышение неспецифической реактивности организма беременных женщин, улучшение адаптационных и компенсаторно-защитных возможностей в целях профилактики осложнений при гипоксии и гипотрофии плода, при невынашивании плода, астеновегетативных расстройствах, и противопоказание – артериальная гипертензия, мы использовали его в лечении пациенток по 1 таблетке в сутки в течение 10 дней до беременности, в 12-14, 24-26 недель и за 25 дней до родов.

Проводя анализ частоты жалоб, следует указать, что беременные основной группы со II триместра достоверно реже жаловались на проявления респираторного, астенического синдрома, сосудистые изменения ($p < 0,001$), нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции ($p < 0,05$). Перед родами достоверно чаще беременных группы сравнения беспокоили одышка – $23,6 \pm 3,8$, чем основной группы $17,3 \pm 2,6$ ($p < 0,05$).

Установлено, что у 19 (21,3%) беременных основной группы и у 11 (21,2%) – группы сравнения характер течения АГ в течение гестации не изменился. Анализ внутри основной группы показал, что в течение

беременности достоверных изменений систолического и диастолического давления не было ($p > 0,05$). Обращает внимание, что у беременных группы сравнения установлено достоверное повышение систолического (со второго триместра) и диастолического АД с третьего ($p < 0,001$).

Частота осложнений в I триместре беременности у пациенток, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности не отличалась от практически здоровых беременных ($p > 0,05$). Частота рвоты беременных $27,0 \pm 4,5$ и угрозы прерывания $18,0 \pm 3,8$ беременности у пациенток основной группы была реже, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Отсутствие подготовки к беременности увеличило акушерские осложнения на $42,9\%$ по отношению к группе контроля и на $44,9\%$ к основной группе.

Положительный медицинский эффект усовершенствованной тактики ведения беременности подтвержден достоверным снижением степени тяжести со стороны других органов и систем. Опорно-двигательного аппарата в 1,6 раза, анемии, ОРЗ в 1,5 раза и ЗМВС в 2 раза ($p < 0,05$).

Во втором триместре у беременных с АГ и НДСТ появились нарушения МППК и ЗРП, как признаки сформировавшейся ПН, в связи с нарастанием гемодинамических и микроциркуляторных нарушений которые чаще выявлялись у пациенток группы сравнения ($p < 0,01$). Частота УПБ у беременных, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, $16,9 \pm 2,2$ была в 2 раза реже, чем без нее $32,7 \pm 3,5$ и соответствовала частоте в группе контроля, преэклампсия соответственно в 7 раз $1,2 \pm 1,1$ и $7,7 \pm 1,7$ ($p < 0,01$). Плацентарная недостаточность, сопровождающаяся нарушением маточно-плодово-плацентарного кровотока в 3 раза $2,3 \pm 1,1$ и $7,7 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

Достоверно чаще выявлены заболевания крови: анемия $36,0 \pm 4,5$ (основная группа) и $53,9 \pm 4,5$ (группа сравнения), тромбоцитопения соответственно $5,6 \pm 1,8$ и $11,5 \pm 2,2$ ($p < 0,001$), а также заболевания мочевыделительной системы ($p < 0,05$). Во втором триместре беременности по отношению к первому пациенток основной группы отсутствовал рост

частоты анемии с $25,8 \pm 3,3$ до $36,0 \pm 4,5$ ($p > 0,05$), при увеличении её в группе контроля с $23,2 \pm 5,2$ до $39,3 \pm 6,0$ ($p < 0,05$) и сравнения с $36,5 \pm 4,2$ до $53,9 \pm 4,5$ ($p < 0,001$). У беременных группы сравнения достоверно чаще в III триместре выявлено нарушение маточно-плодово-плацентарного кровообращения – $9,6 \pm 1,4$ ($p < 0,01$), хроническая гипоксия плода – $5,8 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) и ЗРП – $11,5 \pm 2,2$ ($p < 0,01$), как основные клинические проявления хронической плацентарной недостаточности – $13,4 \pm 2,2$ ($p < 0,001$), способствующие угрозе преждевременных родов – $23,1 \pm 2,8$ ($p < 0,001$). Анализируя особенности течения беременности у наблюдаемых нами женщин хронологически следует указать, что в III триместре у беременных, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, частота УПР была ниже $9,0 \pm 2,8$ ($p < 0,01$), в то время как у беременных, при традиционном ведении, частота ПН и ЗРП достоверно возросли по отношению ко второму триместру ($p < 0,001$).

У беременных основной группы по отношению к группе сравнения частота анемии $17,8 \pm 3,8$ и $32,7 \pm 3,4$ и тромбоцитопении $6,7 \pm 2,3$ и $21,2 \pm 1,7$ соответственно, выявлены достоверно реже ($p < 0,001$).

В связи с высокой частотой соматических и акушерских осложнений беременные основной группы в 2 раза реже ($17,3 \pm 3,1\%$) проходили лечение в стационаре по отношению к группе сравнения ($32,6 \pm 3,4\%$), которые неоднократно госпитализировались.

Таким образом, взаимное отягощение беременности и АГ в сочетании с соединительнотканной дисплазией, привело к более высокой частоте осложнений гестации. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности позволило достоверно снизить частоту рвоты беременных, угрозы прерывания беременности в различные сроки, хронической плацентарной недостаточности, страдания плода и частоту соматической патологии.

У пациенток основной группы в $96,6\%$ беременность закончилась срочными родами по отношению к группе сравнения $82,7\%$. Следует

отметить, что у беременных, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, частота преждевременных родов $3,4 \pm 1,4$ достоверно не отличалась от группы контроля $1,8 \pm 1,2$ ($p > 0,05$) и была достоверно меньше в сравнении с таковою у пациенток, не прошедших ее, $17,3 \pm 1,7$ на 100 обследованных ($p < 0,001$) в сроке от 32 до 35 недель.

Частота преждевременного излития околоплодных вод у рожениц основной группы 11 ($12,4 \pm 3,6\%$) была в 2,6 раза реже по отношению к группе сравнения 17 ($32,7 \pm 3,5\%$) ($p < 0,01$) и не отличалась от группы контроля - 6 ($10,7 \pm 4,0\%$) ($p > 0,05$). Такая же динамика была при раннем излитии околоплодных вод - у 10 ($11,2 \pm 3,8\%$), у 15 ($28,8 \pm 3,8\%$) и у 7 ($12,5 \pm 5,3\%$) ($p < 0,001$, $p > 0,05$).

В родах у рожениц основной группы аномалии родовой деятельности были достоверно реже ($p < 0,001$). Выявлена зависимость высокой степени между слабостью родовой деятельности и длительностью родов у рожениц группы сравнения ($r = +0,31$, $p < 0,05$). ПОНРП была у 3 (5,8%) рожениц группы сравнения.

Индукция родовой деятельности с применением мифепристона достоверно чаще была у рожениц с АГ и НДСТ (основная группа - $8,9 \pm 2,6$ и сравнения - $11,3 \pm 3,0$), и стимуляция родовой деятельности соответственно $6,7 \pm 1,6$ и $17,3 \pm 3,4$ ($p < 0,001$). У пациенток основной группы наблюдения при вторичной слабости родовой деятельности в 2 раза реже проведена вакуум-экстракция плода $4,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$).

Следует указать, что частота нормальных родов у рожениц основной - 77 ($86,5 \pm 4,2$) не отличалась от группы контроля - 50 ($89,3 \pm 3,8$) ($p > 0,05$) и была достоверно чаще группы сравнения - 34 ($65,4 \pm 3,7$) ($p < 0,01$).

Гипотоническое кровотечение в III периоде родов было только у 3 ($3,4 \pm 1,4$) рожениц основной группы и у 4 ($7,7 \pm 1,4$) сравнения ($p < 0,01$), по поводу чего была проведена дополнительная гемостатическая терапия, ручное обследование полости матки под внутривенным кетаминным

наркозом в 4 (2,8%) наблюдениях осуществлена управляемая баллонная тампонада матки.

У рожениц, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, частота разрывов шейки матки и влагалища не отличалась от группы контроля ($p>0,05$) и была достоверно реже по отношению к группе сравнения ($p<0,01$) при отсутствии травм 2 степени тяжести. В связи с угрозой разрыва промежности были проведены эпизиотомия 8 (9%) и перинеотомия 5 (5,6%) у рожениц основной группы 4 раза реже. Учитывая высокий процент соединительной ткани в шейке матки указанные травмы можно объяснить несостоятельностью механических свойств соединительно-тканых волокон.

Оперативное родоразрешение достоверно реже было у пациенток основной группы ($15,7\pm 2,9$) по отношению к группе сравнения ($26,9\pm 2,5$) ($p<0,01$). У рожениц основной группы лидирующим показанием к оперативному родоразрешению было наличие несостоятельного рубца на матке. Следует выделить, что в группе сравнения в структуре показаний к кесаревому сечению ведущим была плацентарная недостаточность тяжелой степени 7(13,3%), сопровождающаяся нарушением МППК, УПРи рубцом на матке 4(7,7%), гипоксией и ЗРП плода 2 степени, и дистоция шейки матки 3(5,8%). Показаний к кесаревому сечению со стороны плаценты в основной группе не было. Учитывая морфологическую структуру шейки матки, мы не исключаем отрицательного влияния на открытие маточного зева нарушения синтеза коллагена перед родами.

В послеродовом периоде у родильниц, особенно не прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, была более высокая частота субинволюции матки и гипогалактии ($p<0,05$).

При проведении эхографического исследования нами была установлена прямая корреляционная зависимость ($r=+0,42$, $p<0,01$) частоты преждевременного созревания плаценты от тяжести проявлений НДСТ. У беременных, прошедших усовершенствованную тактику ведения

беременности ($9,0 \pm 2,4$) достоверно реже ($p < 0,01$) выявлено преждевременное созревание плаценты, по отношению к не прошедшим ее ($21,1 \pm 2,9$). Уменьшение толщины плаценты находилось в прямой корреляционной зависимости ($r = +0,28$, $p < 0,05$) от степени тяжести плацентарной недостаточности, проявлений НДСТ, системы подготовки к беременности. Частота утолщения плаценты у беременных основной группы была в 4,3 раза реже ($p < 0,001$). Мы считаем, что изменение толщины плаценты, возможно, связано с развитием компенсаторно-приспособительных реакций и адаптационными процессами при плацентарной недостаточности.

У беременных, непрошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, достоверно чаще беременность сопровождалась многоводием - $19,2 \pm 2,5$ и маловодием $11,6 \pm 2,4$ ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтвердили мнение ряда авторов о том, что беременные с АГ (Пестрикова Т.Ю. и соавторы (2012)) и НДСТ (Бадриева Ю.Н. (2015), Мусаева Я.В. (2008)) имеют достоверно более высокую частоту осложненного течения беременности и родов. Снижение частоты осложнений беременности, родов, послеродового периода и соматической патологии научно обосновывает применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у женщин с АГ и НДСТ.

По результатам гистологического исследования у пациенток, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, достоверно реже выявлены морфологические признаки ПН «инфекционного генеза», париетальный хориодецидуит экссудативной формы ($31,5 \pm 1,6$), базальный децидуит экссудативной и продуктивной формы, интервиллузит и хориоамнионит ($23,6 \pm 3,8$) ($10,5 \pm 2,8$) ($p < 0,001$), виллузит ($41,6 \pm 3,7$) ($p < 0,05$). Нарушения созревания ворсинчатого дерева были также достоверно реже $74,2 \pm 3,4$ ($p < 0,05$). Диссоциированный тип созревания ворсинчатого дерева с зонами промежуточных дифференцированных и промежуточных незрелых ворсин, указывает на повреждение фетоплацентарной системы и остановку

развития ворсинчатого дерева в 24-28 недель гестации. Наличие признаков физиологической $27,6 \pm 2,8$ ($p < 0,001$) и структурной $27,1 \pm 2,8$ ($p < 0,001$) незрелости плаценты являются одним из наиболее тяжелых признаков плацентарной недостаточности, что подтверждается данными А.П. Милованова (2001).

Высокая частота фибриноидного некроза ворсин, кальцинаты, ишемические инфаркты, псевдоинфаркты, склероз стромы опорных ворсин, афункциональные зоны коррелировала с наличием плацентарной недостаточности и была достоверно реже в основной группе ($p < 0,001$).

Таким образом, наиболее выраженные морфологические изменения характерные для хронической фетоплацентарной недостаточности, свидетельствующие о длительном и агрессивном воздействии гипоксии, отмечены нами у пациенток с АГ и признаками НДСТ. У пациенток, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, выраженность и направленность морфологических реакций, характеризовалась адекватной работой адаптационных механизмов регуляции фетоплацентарного комплекса.

С целью комплексной оценки состояния плода у беременных с АГ и НДСТ была проведена кардиотокография, базальная частота сердечных сокращений не имела достоверных различий, вариабельность базального ритма по амплитуде и частоте осцилляций, была достоверно снижена.

Учитывая, что одним из признаков ПН по УЗИ является задержка развития плода, следует обратить внимание, что она у обследуемых беременных появилась во II триместре и была реже при усовершенствованной тактике ведения беременности – 6 ($6,7 \pm 1,1$).

Проведенные исследования показали, что коррекция нарушений со стороны соединительной ткани и артериального давления до и во время беременности позволили сохранить состояние плода на уровне здоровых беременных. У плодов женщин, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности, достоверное снижение риска высокой степени

тяжести в отношении гипоксического поражения ЦНС, антенатального инфицирования, развития ВПР плода ($p < 0,01$). Традиционное ведение беременности привело к более частому перинатальному поражению ЦНС ($17,3 \pm 2,6$), конъюгационной желтухе ($15,4 \pm 2,8$), синдрому дыхательных расстройств ($13,5 \pm 2,1$) и МАС ($15,4 \pm 2,8$) ($p < 0,001$), а также гипотрофии новорожденных ($11,5 \pm 2,1$) ($p < 0,05$).

У беременных с АГ и НДСТ показатель свободного гидроксипролина в сыворотке крови возрастал с 14-16 недель $349,2 \pm 15,4$ ммоль/л и особенно перед родами $548,2 \pm 23,8$ ммоль/л, был выше группы контроля, где он возрастал с 28-30 недель, так же он был выше и в околоплодных водах ($p < 0,001$). Коллагенолитическая активность в сыворотке крови у пациенток без АГ и НДСТ отсутствовала до 30 недель, с указанной патологией только до 16 недель беременности. В околоплодных водах беременных основной группы - $0,7 \pm 0,4$ мкмоль/г/ч была достоверно ниже группы сравнения $1,1 \pm 0,3$ мкмоль/г/ч ($p < 0,05$).

Сопоставляя отношения концентрации свободного гидроксипролина в сыворотке крови и моче, выявлено, что с мочой выделялось только 50-70% выработанного организмом беременных свободного гидроксипролина, оставшаяся часть метаболизировалась в организме.

Достоверное повышение свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности, указывают на активацию катаболических процессов в соединительной ткани и усиление распада коллагена у беременных с АГ и НДСТ, особенно в III триместре, что, по-видимому, обусловлено срывом адаптационно-гомеостатических реакций. Полученные данные не позволяют исключить взаимовлияние изменений показателей обмена коллагена и прогрессирования плацентарной недостаточности. Данное состояние у беременных группы сравнения явилось показанием для абдоминального оперативного родоразрешения.

В плацентарной ткани родильниц с АГ и НДСТ установлено достоверное увеличение показателя свободного гидроксипролина до $7,7 \pm 2,5$

мкмоль/л, коллагенолитической активности до $6,8 \pm 2,1$ ($p < 0,01$) и суммарного коллагена. Особо следует выделить снижение концентрации цитратрастворимого $1,27 \pm 0,3$ и нейтральносолеорастворимого $4,9 \pm 1,9$ коллагена ($p < 0,05$), являющихся маркером молодого коллагена. Мы считаем, что увеличение свободного гидроксипролина, коллагенолитической активности, суммарного коллагена и снижения содержания фракции молодого коллагена характеризует активацию катаболических процессов и может использоваться как маркер плацентарной недостаточности, что согласуется с данными ряда исследователей [2, 8, 30]. В плацентарной ткани родильниц, прошедших усовершенствованную тактику ведения беременности и родов, установлено достоверное снижение свободного гидроксипролина до $2,3 \pm 0,9$ мкмоль/л и коллагенолитической активности до $2,1 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), увеличение концентрацию цитратрастворимого коллагена до $8,4 \pm 1,5$ мкмоль/кг ($p < 0,01$), и нейтральносолеорастворимого коллагена, являющихся маркером молодого коллагена, указывает на активацию анаболических процессов, в частности синтеза коллагена, и улучшение компенсаторных функций плаценты. Данное состояние является показанием для пролонгирования беременности и прогнозирования физиологических родов.

Таким образом, у беременных с АГ и НДСТ изменения показателей метаболизма коллагена указывают на наличие катаболических процессов и их преобладание над анаболическими, усиление процессов распада коллагена до момента родов. Указанные изменения, возможно, обусловлены нарушениями метаболических процессов, незрелой регенерацией, нарушениями адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса, что косвенно позволяет судить о взаимоотношениях изменений показателей обмена коллагена и наличии плацентарной недостаточности.

Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у женщин с АГ в сочетании НДСТ с позволяет отрегулировать

метаболические процессы и способствует профилактике плацентарной недостаточности. Изучение связей между разными признаками позволило понять взаимоотношение состояния беременной и факторов, приводящих к изменению ее здоровья.

Проведено исследование частоты ведущей соматической патологии в течение беременности по выявлению факторов риска возникновения ПН. По модели распространения отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов.

Правильный подход к разработке своевременных диагностических мероприятий возможен при определении прочности связей с помощью корреляционного анализа, учитывая его статическую надежность. При изучении функциональных связей с использованием корреляционного анализа результатов исследования у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани установлены ведущие факторы формирования хронической плацентарной недостаточности и критерии ее ранней диагностики.

По результатам корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость средней степени связи ($r \approx +0,32$, $p < 0,05$) между патологической незрелостью плаценты и концентрацией свободного гидроксипролина в жидкостных средах, указывающих на активацию катаболических процессов, что подтверждает распад коллагена при хронической плацентарной недостаточности у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани и является особо значимым критерием.

Особого внимания заслуживает второй критерий - наличие прямой корреляционной зависимости высокой степени связи между повышением уровня свободного гидроксипролина в сыворотке крови ($r = 0,78$, $p < 0,01$), в околоплодных водах ($r = 0,75$, $p < 0,01$) и тяжестью хронической плацентарной недостаточности, а так же обратная корреляционная зависимость между

концентрацией свободного гидроксипролина соответственно ($r=0,43$, $p<0,05$) и ($r=0,40$, $p<0,05$) и выведением его с мочой.

Активация распада коллагена подтверждена наличием прямой корреляционной зависимости между концентрацией коллагенолитической активности в сыворотке крови ($r=0,62$, $p<0,05$) и околоплодных водах ($r=0,40$, $p<0,05$) и нарастанием тяжести хронической плацентарной недостаточности.

Выявлена прямая корреляционная зависимость средней степени связи между концентрацией цитраторастворимого коллагена в плацентарной ткани ($r=0,38$, $p<0,05$) и увеличением клеточных островков, а так же ($r=0,44$, $p<0,05$) активных синцитиальных почек при гистологическом исследовании плаценты, что указывает на положительное влияние усовершенствованной тактики ведения беременности по отношению к процессам, происходящим в плаценте беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани, сопровождающимся усилением компенсаторно-приспособительных механизмов.

Таким образом, установлено, что сильное влияние риска развития плацентарной недостаточности у беременных с АГ и НДСТ и с соматической патологией оказывают болезни крови (тромбоцитопения и анемия), осложнения беременности: ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, особенно в первом и третьем триместрах, НМППК и преэклампсия независимо от срока гестации. Нарастание катаболических процессов метаболизма соединительной ткани сопровождалось взаимовлиянием распада коллагена и нарастанием тяжести хронической плацентарной недостаточности. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов способствует активации анаболических процессов, в связи, с чем является профилактирующим компонентом плацентарной недостаточности. Активация синтеза коллагена на фоне улучшения метаболических процессов соединительной ткани позволило сохранить компенсаторно-приспособительные механизмы в плаценте.

ВЫВОДЫ

1. В структуре экстрагенитальной патологии у беременных республики Удмуртия недифференцированная дисплазия соединительной ткани составляет 15,3%, артериальная гипотония – 29,3%, их сочетание ведущее к нарушению репродуктивного и соматического здоровья в 28,2%.

2. Со II триместра беременности у женщин с сочетанием данной патологией установлено достоверное повышение систолического до $118,0 \pm 5,5$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$) и диастолического до $95,0 \pm 6,8$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$) артериального давления, наличие тромбоцитопений с нарастанием к III триместру; выявлена высокая частота рвоты беременных, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности с нарушением маточно-плодово-плацентарного кровообращения и задержкой развития плода ($p < 0,01$). Роды сопровождались аномалиями родовой деятельности $28,8 \pm 3,1$ ($p < 0,001$) и в 17,3% закончились преждевременно; травматизмом мягких тканей, субинволюцией матки и гипогалактией ($p < 0,05$).

3. У плодов чаще констатирована хроническая гипоксия, с развитием ЗВУР в 26,9% и высокая заболеваемость новорожденных ($p < 0,05, p < 0,001$).

4. Установлено повышение концентрации свободного гидроксипролина ($p < 0,001$), коллагенолитической способности ($p < 0,05$) в сыворотке крови, околоплодных водах, ткани плаценты и снижение выведения их с мочой в динамике беременности, характеризующих активацию распада коллагена, катаболических процессов соединительной ткани и коррелирующих со степенью тяжести плацентарной недостаточности. Но на фоне усовершенствованной тактики ведения беременности отмечен рост концентрации цитраторастворимого коллагена до $8,4 \pm 1,5$ мкмоль/л, являющегося маркером молодого коллагена, снижение уровня свободного гидроксипролина, коллагенолитической активности

($p < 0,05$), что указывает на восстановление компенсаторных функций плаценты.

5. Применение разработанной усовершенствованной системы дифференцированного подхода позволяет повысить адаптационные и компенсаторные возможности плаценты, снизить количество аномалий развития плаценты, нарушений воспалительного характера созревания ворсинчатого дерева, инволютивно-дистрофических изменений, подтверждающих хроническую плацентарную недостаточность ($p < 0,001$).

6. Внедрение предложенного научно обоснованного алгоритма усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у женщин с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволило достоверно снизить частоту соматической патологии, осложнений беременности, в том числе плацентарной недостаточности на 68,4%, преждевременных родов в 5 раз, ($p < 0,001$), улучшить состояние плода, снизить частоту заболеваний ребенка в постнатальном периоде в 3 раза ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую степень распространенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с артериальной гипотонией, беременных женщин с указанной патологией следует относить к группе риска по развитию токсикоза, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, хронической плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, задержки развития плода.

2. У женщин с артериальной гипотонией в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани морфологические изменения, проявляющиеся в увеличении объема, массы и площади материнской поверхности плаценты, патологической и относительной незрелости плаценты на фоне роста свободного гидроксипролина в жидкостных и твердых средах, характеризуют хроническую плацентарную недостаточность. В связи с чем, этим беременным необходимо оценивать показатели плацентометрии и доплерометрии в динамике беременности.

3. С целью выявления ранних признаков плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани необходимо проводить оценку показателей обмена соединительной ткани по изучению свободного гидроксипролина в сыворотке крови.

4. Повышение концентрации свободного гидроксипролина до 702,4 мкмоль/л, коллагенолитической активности до 1,5 мкмоль/г/ч, характеризующее усиленный распад коллагена в сыворотке крови, сопровождающееся нарастанием тяжести плацентарной недостаточности, ухудшением состояния плода являются показанием для оперативного родоразрешения.

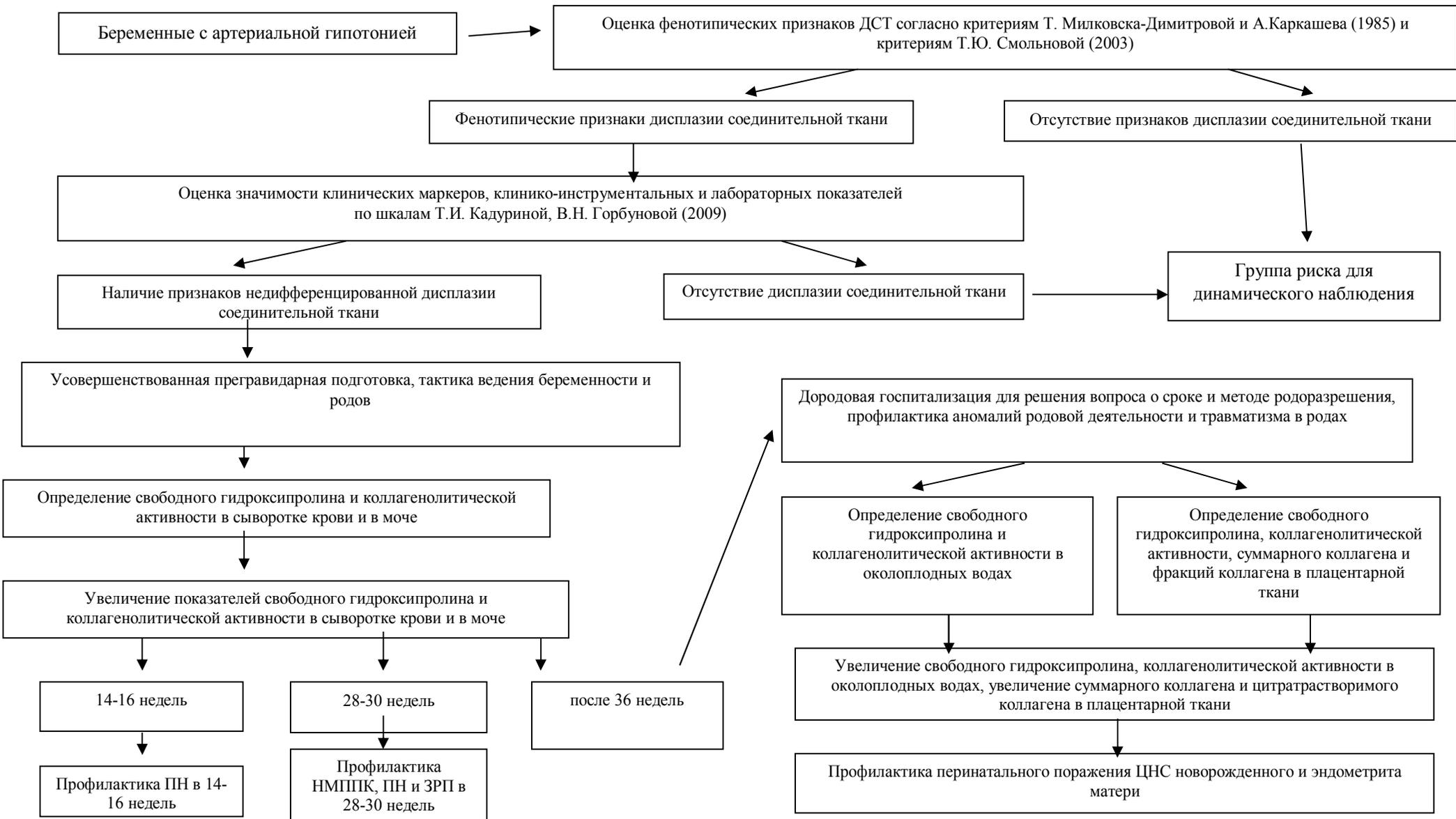
5. Применение усовершенствованной тактики ведения беременности и родов у пациенток с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволило снизить содержание

свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности ($p < 0,05$), увеличить концентрацию цитраторастворимого до 8,4 мкмоль/кг и нейтральносоластворимого коллагена до 6,3 мкмоль/кг, сопровождающееся активацией синтеза коллагена и наличием компенсаторных функций плаценты, что позволяет пролонгировать беременность и способствует физиологическим родам.

6. Для снижения частоты указанных осложнений гестации необходимо пациенткам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипотонией проводить предложенный и научно обоснованный алгоритм, включающий тактику ведения беременности и родов.

7. Диспансерное наблюдение беременных следует проводить совместно с терапевтом, офтальмологом, кардиологом, гастроэнтерологом в соответствии с предложенным и научно обоснованным алгоритмом наблюдения беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипотонией (рисунок 37).

Рис. 37. Алгоритм наблюдения беременных с артериальной гипотонией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Адамян, Л.В.* Опыт применения препарата оротата магния («Магнерот») у беременных с пролапсом митрального клапана в гестационный период [Текст] / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, Т.В. Буланова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. - №3. – С.80-84.
2. *Адамян, Л.В.* Роль тканевого фенотипа в развитии гинекологических заболеваний [Текст] / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, В.В. Банин // Проблемы репродукции. – 2007. - №4. – С.6-11.
3. *Артюх, Ю.А.* Пути коррекции терапии плацентарной недостаточности с применением немедикаментозных методов [Текст] / Ю.А.Артюх // Мать и дитя: материалы IX Всероссийского научного форума (г. Москва, 2-5 октября 2007 г.) / сост. П.Р. Абкарова, под ред.: Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – М.: МЕДИ Экспо, 2007. – С.15-16
4. *Амиросланов, Э.Ю.* Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст]: автореферат дис. ... к.м.н. / Э.Ю.Амиросланов. – М., 2014. – 25 с.
5. *Бадриева, Ю.Н.* Доклиническая диагностика осложнений беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и пролапсом митрального клапана [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Ю.Н. Бадриева. – Казань, 2015. – 24 с.
6. *Баев, О.Р.* Комплексная оценка венозного и артериального кровотока плода при фетоплацентарной недостаточности [Текст] / О.Р. Баев, З.М. Мусаев, П.В. Буданов // Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». – М., 2009. – С. 58-59.
7. *Бакашвили, Ш.Б.* Дифференцированный подход к тактике ведения беременности у женщин с пролапсом митрального клапана [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Ш.Б. Бакашвили. – Москва, 2011. - 24 с.

8. *Белоглазова, О.Ю.* Состояние гемодинамики в системе мать-плацента-плод при артериальной гипотонии у беременных женщин [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / О.Ю. Белоглазова. – Уфа, 2003. – 24с.
9. *Беляева, Е.Д.* Клинико-метаболический синдром плацентарной недостаточности у беременных с септальными пороками сердца [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Е.Д. Беляева. – Пермь, 2008. – 24с.
10. *Бергман, А.С.* Сосудистая дистония и беременность [Текст] / А.С. Бергман.- Рига: Зинатие, 1983. – 140с.
11. *Бурлев, В.А.* Диагностическое значение определения метаболических маркеров у беременных с плацентарной недостаточностью [Текст] / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Материалы X Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – М., 2007. – С. 31-32.
12. *Бутолин, Е.Г.* Биохимия соединительной ткани (норма и патология) [Текст]: / Е.Г. Бутолин, П.Н. Шараев, С.Е. Переведенцева // Сборник научных статей, посвященных 70-летию кафедры биохимии ГОУ ВПО ИГМА – Ижевск, 2005. – 212 с.
13. *Ванина, Л.В.* Беременность и сердечно-сосудистая патология [Текст] / Л.В. Ванина. - М.: Медицина, 1991. - 224 с.
14. *Воробьев, И.В.* Особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с заболеваниями сердца [Текст] / И.В. Воробьев, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Н.В. Паширова, Л.Б. Тарасова //
15. *Воскресенская, С.Е.* Особенности артериальной гипотензии при дисплазии соединительной ткани [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / С.Е. Воскресенская. – Омск, 1999. – 23с.
16. *Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: методические рекомендации для врачей [Текст] / Г.И. Нечаева и соавторы; под ред. академика РАМН, д.м.н. А.И.Мартынова. – 52 с.ил.*

- 17.Газазян, М.Г. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани [Текст] / М.Г. Газазян. – М., 2007. - 121 с.
- 18.Гасанова, С.Р. Роль фетоплацентарной недостаточности в развитии гестоза [Текст] : автореф. Дис. ...канд. мед.наук / С. Р. Гасанова.- М., 2011. – 25 с
- 19.Генова, О.А. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / О.А.Генова, Е.В.Ракицкая, Р.В.Учакина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. - №4 – С.55-59
- 20.Гизатулина, Л.А. Критерии диагностики неврологических симптомов идиопатической артериальной гипотензии [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Л.А. Гизатулина. - М., 2006. - 24 с.
- 21.Грачева, О.Н. Дисплазия соединительной ткани во время беременности [Текст] / О.Н. Грачева, О.А. Громова. – М., 2012. – 155с.
- 22.Грачева, О.Н. Особенности обмена оксипролина и магния у беременных с дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.Н. Грачева // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - №1-2. - С. 86-89.
- 23.Громова, О.А. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевго статуса в регионах России [Текст] / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Фарматека. – 2013. - №6 (259). – С.115-129
- 24.Громова, О.А. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов [Текст] / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.В. Юдина [и др.] // Кардиология. – 2014. – №54(7). – С.66-72.
- 25.Громова, О.А. Калийсберегающие свойства магния [Текст] / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Кардиология. – 2013. – №53(10). – С.38-48.
- 26.Гужвина, Е.Н.Новые подходы к диагностике и коррекции плацентарной недостаточности[Текст] / Е.Н. Гужвина, О.Б. Мамиев, Л.И. Ильенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т.57. -№6. - С.4-10.

27. Гусева, Е.С. Дисплазия соединительной ткани у беременных: клинического течения и прогнозирования желудочковой экстрасистолии высоких градаций [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Е.С. Гусева – Чита, 2014. – 24 с.
28. Дмитриева, С.Л. Прогнозирование слабости родовой деятельности с учетом показателей variability сердечного ритма у беременных женщин [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / С.Л. Дмитриева – Киров, 2012. – 23 с.
29. Дубова, Е.А. Логическая характеристика терминальных ворсин при плацентарной недостаточности [Текст] / Е.А. Дубова, А.Б. Буранова, Т.А. Федорова, А.И. Щеголев, Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155. - №4. – С.505-510.
30. Джаманаева, К.Б. Исходы беременности и родов при дисплазиях соединительной ткани [Текст] / К.Б. Джаманаева, Г.Г. Уразбаева, Г.Г. Мустафина, Р.Т. Мустафин // Денсаулык сактауды дамыту. – 2012. – Т.2. - №2. – С.126-130.
31. Жижин, К.С. Особенности использования статистики в медицинских исследованиях [Текст] / К.С. Жижин, М.Я. Занина // Современные наукоемкие технологии. - 2014. - № 6. - С. 79.
32. Зиганшин, А.М. Комплексная диагностика несостоятельности мышц тазового дна после родов через естественные родовые пути [Текст]: дис. ... к.м.н. / Зиганшин, А.М. – Уфа, 2011. – 122с.
33. Зайналова, С.А. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии [Текст] / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - Т. 9. - № 2. - С. 15-23.
34. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани [Текст] / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - СПб., 2009. - 704 с.
35. Калиновская, И.В. Ранняя диагностика и тактика ведения беременных с проявлениями первичной плацентарной недостаточности [Текст] /

И.В.Калиновская, Д.А.Кондратьева, Л.В.Герман / Наука в Центральной России. – 2013. - №11. – С.111-114.

36.Кан, Н.Е. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений [Текст] / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. - 2014. - №7. - С. 38-42.

37.Кан, Н.Е. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.Е. Кан, И.В. Климанцев, Е.А. Дубова, Э.Ю. Амирасланов, М.В. Санникова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 3. - С. 54-57.

38. Каспарова, А.Э. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска [Текст] / А.Э. Каспарова, И.И. Мордовина, Л.А. Сус, Л.В. Коваленко, Л.Д. Белоцерковцева // Лечащий врач. – 2011. - № 11. – С.8-12.

39.Кесова, М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика[Текст]: автореф. дис. ... д-ра м.н. / М.И. Кесова. – М., 2012. – 45с.

40.Клеменов, А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани[Текст]: автореф. дис. ... д.м.н. / А.В. Клеменов. – М., 2005. - 44 с.

41.Климов, В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности [Текст] / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С. 7-10.

42.Ковалев, В.В. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности [Текст] / В.В.Ковалев, Е.С.Забродина // Уральский медицинский журнал. – 2011. - №12. – С.77-79.

43.Козинова, О.В. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс и развитие плода [Текст] / О.В. Козинова, А.П. Кирющенко // Акушерство и гинекология. - 2002. - №6 - С. 20-24.

44. Козлов, П.В. Профилактика перинатальной патологии при синдроме задержки развития недоношенного плода [Текст] / П.В.Козлов, Р.Ю.Иванников, И.И.Багаева // Трудный пациент. – 2010. - №2. – С. 15-17.
45. Копылова, Ю.В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности [Текст] дис. ... канд. мед. наук / Ю.В.Копылова. – М., 2014. - 133с.
46. Коротеева, Т.В. Суточный профиль артериального давления у женщин разных этнических групп с нейроциркуляторной дистонией [Текст] / Т.В. Коротеева, Н.В. Ермакова, Е.В. Бабкина, А.В. Кутенев, В.А. Ли // Технологии живых систем. - 2011. - Т.8, №3. - С. 29-33.
47. Косых, С.Л. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифического вульвовагинита у девочек, рожденных от матерей с дисплазией соединительной ткани [Текст] / С.Л.Косых, В.Г.Мозес // мать и дитя в Кузбассе. Сб.тезисов – 2012. – 2(40). – С.49-51.
48. Краснопольский, В.И. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности [Текст] / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, С.В. Савельев, И.В. Барина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т. 5. - №2. - С 17-23.
49. Краснопольский, В.И. Формирование и патология плаценты [Текст] / В.И. Краснопольский. – Москва: Медицина, 2007. – 107с.
50. Краснопольский, В.И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц [Текст] / В.И.Краснопольский, Л.С.Лагутова, В.А.Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008.-№5.С.87-95.
51. Крымшોકалова, З.С. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии задержки роста плода [Текст] автореф. дис. ... д-ра мед.наук / З.С.Крымшોકалова. - Ростов-н/Д., 2009. – 31с.
52. Кузьмина, О.И. Физическое и половое созревание девочек-подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани [Текст] / О.И.Кузьмина,

В.Д.Петерсон, Т.И.Рябинченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий . – 2008. – Т.XV, №1. – С.47-49.

53. *Кушнарева, Е.Н.* Особенности гемодинамики и психологического статуса у женщин репродуктивного возраста с артериальной гипотензией[Текст]: автореф. дисс. канд. мед. наук / Е.Н. Кушнарева. - СПб, 2000. - 23 с.

54. *Лукина, Т.С.* Медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани[Текст]: автореф. дисс. ... к.м.н. / Т.С.Лукина. – М., - 2014. – 24 с.

55. *Левинец, С.А.* Клинико-анамнестические и гормональные особенности олигоменореи и вторичной аменореи у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани[Текст] / С.А.Левинец, Л.Ф.Куликова, Т.А.Нечетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. - №1. – С.39-41.

56. *Лукьянова, Е.В.* Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности[Текст] / Е.В. Лукьянова, И.Р.Волощук, А.Д.Липман, А.И.Михайлова, В.Л.Тетюник // Акушерство и гинекология. – 2009. - №2. – С. 5-8.

57. *Макаров О.В.* Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии [Текст] / О.В.Макаров, Е.В.Волкова, Л.С.Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35-42.

58. *Макаренко, М.В.* Роль плацентарных белков в ранней диагностике и определении степени тяжести развития синдрома задержки развития плода [Текст] /М.В.Макаренко // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. - № 18. – Вып. 27. – С. 64-67.

59. *Маколкин, В.И.* Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии [Текст] / В.И. Маколкин, С.А. Аббакумов // Клиническая медицина. - 1996. - Т.74. - N 3. - С.22-24.

60. *Мамаев, А.Н.* Основы медицинской статистики [Текст] / А.Н. Мамаев.- М., 2011. - 121с.

61. *Мартынов, А.И.* Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: методические рекомендации для врачей [Текст] / А.И. Мартынов, В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева [и др.]. – Омск, 2013. – 133с.
62. *Мартынов, А.И.* Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: акушерские и перинатальные аспекты [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / А.И. Мартынов. – М., 2011. – 24с.
63. *Масленников, А.В.* Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.В. Масленников, А.Г. Ящук, И.Р. Тимершина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9. - № 3. - С. 55-58.
64. *Мельникова, В.Ф.* Концепция плацентарной недостаточности [Текст] / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов, Т.А. Боронина, Р.А. Насыров // Педиатр. - 2013. - Т. 4. - № 4. - С. 28-32.
64. *Милованов, А.П.* Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности [Текст] / А.П. Милованов, Л.М. Ерофеева, Н.В. Александрович, И.А. Золотухина // Морфология. - 2012. - Т. 142. - №5. - С. 64-67.
66. *Милованов, А.П.* Патология системы мать-плацента-плод [Текст] / А.П. Милованов. - М: Медицина, 2002. - 310 с.
67. *Милованов, А.П.* Экспертно-компьютерная система прогнозирования состояния здоровья детей по результатам патогистологического исследования плаценты. Методические рекомендации [Текст] / А.П. Милованов, В.К. Гасников, Т.Л. Чертова, В.З. Терехов, А.М. Буравлева и др. – Ижевск, 2002. – 52с.
68. *Моцная, О.В.* Особенности клинического течения и оптимизация на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек подростков [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Моцная О.В. – Санкт-Петербург, 2012. – 139с.
69. *Мурашко, Н.К.* Дисплазия соединительной ткани [Текст] / Н.К. Мурашко, А.С. Пянтковский // Дистанційне навчання. - №3(79). – 2011. – С. 46-49.

70. *Мусаева, Я.В.* Особенности течения беременности и исходы родов у женщин с артериальной гипотензией [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Я.В. Мусаева. – М., 2006. – 24с.
71. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [Текст] / Под редакцией президента РНМОТ А.И. Мартынова. - М., 2016. - 76 с.
72. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии [Текст] / Е.А.Лялюкова [и др.] // Лечащий врач. – 2015. - №3. – С.67-70.
73. *Нечаева, Г.И.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение [Текст] / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. - 2008. - №2. – С.2-6.
74. *Назаренко, Л.Г.* Фенотипические особенности беременных низкого роста с позиций дисплазии соединительной ткани [Текст] / Л.Г.Назаренко, Е.В.Горусина // Здоровье женщин. – 2013. - №5(81). – С.83.
75. *Нечаева Г.И.* Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.И. Нечаева, В.П. Конев, И.В. Друк [и др.] // Методические рекомендации для врачей / под ред. акад. А.И. Мартынова. – М.:РГ ПРЕ100, 2011. – 52с.
76. *Никифорова, Н.В.* Особенности клинического течения беременности ранних сроков и содержание магния в сыворотке крови и в эритроцитах у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.В. Никифорова, Н.В. Керимкулова // Российский университет дружбы народов. Серия: медицина. - 2013. - № 55. - С. 34-38.
78. *Омельяненко, Н.П.* Соединительная ткань Т.2 [Текст] (гистофизиология и биохимия) / Н.П. Омельяненко, Л.И. Слуцкий. - М., 2010. – 600с.

79. *Оразмурадов, Л.Л.* Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы [Текст] / Л.Л. Оразмурадов, С.В. Апресян // Информационное письмо. – М.: StatusPraesens. – 2009. – 32с.
80. *Пестрикова, Т.Ю.* Влияние артериальной гипотензии на течение беременности и исход родов [Текст] / Т.Ю. Пестрикова, О.Л. Ильиных, Е.А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №1. - С. 56.
81. *Пестрикова, Т.Ю.* Характеристика основных показателей функционирования фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с артериальной гипотензией [Текст] / Т.Ю. Пестрикова, О.Л. Ильиных, Е.А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С. 36-40.
82. *Петри, А.* Наглядная медицинская статистика: учебное пособие [Текст] / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. - М., 2010. - 275с.
83. *Пешев, Л.П.* Отдаленные результаты лечения плацентарной недостаточности лазерным излучением у беременных с артериальными дистониями [Текст] / Л.П. Пешев, Н.А. Ляличкина, Г.В. Фоминова // Фундаментальные исследования. - 2014. - №4-1. - С. 149-152.
84. *Поливанова, Т.В.* Морфо-функциональные параметры коллагена в норме и при патологии [Текст] / Т.В. Поливанова, В.Т. Манчук // Успехи современного естествознания. - 2007. - №2. - С. 25-30.
85. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. [Текст] / под редакцией В.Е. Радзинского. - М., 2017. - 80с.
86. *Проданова Е.В.* Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью [Текст] / Е.В. Проданова, И.Е. Рогожина, М.Л. Чехонацкая, Л.А. Гришаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т.11, № 2. – С. 79-82.
87. *Пшеницын, Л.И.* Суточное мониторирование «артериального давления» [Текст] / Л.И. Пшеницын, Н.А. Мазур. – М., 2007. - 216 с.
88. *Санникова М.В.* Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани,

молекулярно-генетические аспекты патогенеза[Текст]; автореферат диссертации к.м.н./М.В.Санникова – М.-2013 – 24с.

89.Радзинский, В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности: монография [Текст] / В.Е. Радзинский, П.Я. Смалько. – М.: Издательство РУДН, 2002. – 165с.

90.Радзинский, В.Е. Экстаэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности[Текст] / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. - М.: МИА,2004. - 391с.

91.Радыш, Б.Б. Особенности адаптационных реакций при вегето-сосудистой дистонии [Текст] / Б.Б. Радыш, А.В. Кутенев, Е.В. Бабкина,Н.В. Ермакова // Учебно-методическое пособие для врачей. - М., 2011.-114 с.

92.Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О.Ю. Реброва. - М., 2006. - 312с.

93.Рец, Ю.В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Ю.В. Рец // Акушерство и гинекология. – 2008. – №5. – С. 28-31.

94.Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии [Текст] / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. - Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. - 64 с.

95. Российское кардиологическое общество. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Российские рекомендации[Текст] // Российский кардиологический журнал. 2013 № 4 (102). Приложение 1.–URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf

96.Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода [Текст] / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, П.А. Клименко // Достижения и перспективы. [Текст] Акушерство и гинекология . – 2005. - № 3. – С. 3-7.

97.Савельева Г.М. Материнская смертность и пути ее снижения [Текст] /Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Р.И. Шалина //Акушерство и гинекология. – 2009. - № 3. – С. 11-15.

98. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) [Текст] / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М., 1981. – 354с.
99. Серов, В.Н. Плацентарная недостаточность [Текст] / В.Н. Серов // Трудный пациент. - 2005. – Т.3, №2. - С. 17-20.
100. Серов, В.Н. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии. Доказательные исследования [Текст] / В.Н. Серов, Н.В. Керимкулова, И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. №11(4). – С.62-72.
101. Сидоренко, М.М. Нелекарственная терапия артериальной гипотонии у беременных женщин [Текст] / М.М. Сидоренко, Ю.И. Ишпахтин // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2010. - №2. - С. 106-107.
102. Смирнова, М.Ю. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике [Текст] / М.Ю. Смирнова [и др.] // Вестник Санкт-петербургского университета. - 2006. Сер 11. - вып 4. - С.95-104.
103. Смирнова, Т.Л. Допплерометрические показатели кровотока при плацентарной недостаточности [Текст] / Т.Л. Смирнова, Г.Л. Драндров // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. - 2011. - № 2-1. - С. 150-153.
104. Смирнова, Т.Л. Морфология плаценты при плацентарной недостаточности [Текст] / Т.Л. Смирнова, Т.А. Алексеева, В.Е. Сергеева // Фундаментальные исследования. – 2009. – № S7. – С. 62-63.
105. Смольнова, Т.Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин [Текст] / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. - Т.81, № 8. - С.42-48.
106. Смольнова, Т.Ю. Пролапс гениталий – следствие травматичных родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани? [Текст] / Т.Ю. Смольнова, С.В. Савельев, Л.И. Титченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. - №4. – С.50-53.

107. *Смольнова, Т.Ю.* Целесообразность применения препарата «Магнерот» в акушерской практике при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т.Ю. Смольнова // «Врач». – 2007. - №8. – С.47-51.
108. *Соколов, Д.И.* Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты [Текст] / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. - № 3. – С. 129-133.
109. *Стрельцова, Е.В.* Клинико-генеалогическая характеристика семейных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца [Текст]: автореф. Дис. ... канд.мед.наук / Стрельцова Е.В. – Ставрополь, 2011. – 22с.
110. *Стрижаков, А.Н.* Синдром задержки роста плода: Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика [Текст] / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 120с.
111. *Стрижаков, А.Н.* Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности [Текст] / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Шарыпова, И.В. Анпилогова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - Т. 13. - № 3. - С. 5-12.
112. *Струк, Ю.В.* Прогнозирование развития артериальной гипотонии на фоне нейроаксиального блока во время кесарева сечения [Текст] / Ю.В. Струк, Н.Ю. Денисова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013. - Т. 12. - №2. - С. 476-481.
113. *Сухих, Г.Т.* Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии [Текст] / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
114. *Сухих, Г.Т.* Морфологические и молекулярно-генетические особенности неангиогенеза в рубцовой ткани матки у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.Т.Сухих, Е.А.Коган, М.И.Кесова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. - №6. – С.23-27.

115. Сушенцова, Т.В. Прогнозирование, диагностика и лечение плацентарной недостаточности; у беременных с пролапсом митрального клапана [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Т.В. Сушенцова. - Ижевск, 2004. -24с.
116. Тезиков, Ю.В. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью [Текст] / Ю.В. Тезиков, В.А. Мельников, И.С. Липатов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2010. - № 2. - С. 64-67.
117. Тезиков, Ю.В. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода [Текст] / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, В.А. Мельников [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 33-40.
118. Тетелютина, Ф.К. Показатели обмена сиалсодержащих гликопротеинов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии [Текст] / Ф.К. Тетелютина, Е.П. Сахабутдинова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №6-0. - С. 102.
119. Тетелютина, Ф.К. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика перинатальной патологии у беременных с пороками сердца [Текст] / Ф.К. Тетелютина, К.Г. Серебренникова. – Ижевск, 2001. – 231с.
120. Тихоненко, И. В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Тихоненко. – Минск, 2014. – 26 с.
121. Тоирова, М.А. Влияние инфекции на гемодинамические показатели системы «мать - плацента - плод» у беременных с плацентарной недостаточностью [Текст] / М.А. Тоирова // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 62. - №1. - С. 30-36.
122. Тришкин, А.Г. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности [Текст] / А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук, Л. Б. Николаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 83–86.
123. Тукай, К.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-

морфологическое исследование) [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / К.С. Тукай. – Челябинск, 2009. – 24с.

124. Углова, Д.Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии) [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Д.Ф. Углова. – Волгоград, 2013. – 24с

125. Филиппов, О.С. Плацентарная недостаточность [Текст] / О.С. Филиппов. – М. : МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.

126. Фоминова, Г.В. Некоторые способы коррекции защитно-адаптационных реакций матери и плода при гипотонии беременных [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Г.В. Фоминова. – Саранск, 2004. – 24с.

127. Хилько, О.Н. Фармакологическая и физиотерапевтическая коррекция гемодинамических нарушений у больных первичной артериальной гипотензией [Текст]: дис. кандидата мед. наук. - Курск, 2002. - 115 с.

128. Хофмейр, Д.Ю. Кокрановское руководство: Беременность и роды [Текст] / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З.Алфиревич и др./ Под общей ред. Г.Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. – 440с.

129. Частова, Е.Н. Преэклампсия: современный взгляд на проблему [Текст] / Е.Н. Частова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – [электронный ресурс]. – 2013. – Т.3. - №3. – С.656.

130. Шабалов, П.Н. Основы перинатологии [Текст] / П.Н. Шабалов, Ю.В. Цвелев. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с.

131. Шараев, П.Н. Клинико-лабораторная оценка активности ферментов обмена биополимеров соединительной ткани в амниотической жидкости [Текст] / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, А.Б. Замятин, Е.О. Ковалевская // Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика». - 2010. - №10. – С. 8.

132. Шараев, П.Н. Клиническое значение исследования показателей обмена биополимеров соединительной ткани [Текст] / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков // Сборник трудов «Биохимия соединительной ткани (норма и патология)» – Ижевск, 2005. – С.45-53.

133. *Шараев, П.Н.* Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови [Текст] / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика»,. - 2009. - №1. – С. 7-9.
134. *Шардин, С.А.* Артериальные гипотензии у женщин трудоспособного возраста [Текст] / С.А. Шардин, Ю.Ф. Кузьмин, Л.А. Шардина, Т.А. Найданова, Л.В. Березовская. - Екатеринбург : Центр «Учебная книга», 2004. - 131с.
135. *Шехтман, М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст] / М.М. Шехтман. - М., «Триада-Х».-2008.-816с.
136. *Шибельгут, Н.М.* Профилактика недостаточности вен малого таза у беременных при дисплазии соединительной ткани [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н. / Н.М. Шибельгут. - Томск, 2011. - 24с.
137. *Шиляев, Р.Р.* Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых [Текст] / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - Т.2. - №5. - С.61-67.
138. *Шнитков, А.М.* Структурно-функциональные особенности сердечнососудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности [Текст] / А.М. Шнитков, Е.А. Конкина, Е.В. Шниткова // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - Т.20. - №4. - С. 154-160.
139. *Юдина, Н.А.* Соединительная ткань, развитие, строение и функции клеток и межклеточного вещества[Текст] / Н.А. Юдина, А.И. Радостна. – М., 1987. - 56 с.
140. *Ягода, А.В.* Малые аномалии сердца[Текст] / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь, 2005. - 248 с.
141. *Яковлев, В.М.* Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани[Текст] / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода - Ставрополь, 2005. - 233 с.

142. Asano, N. Expression profiles of zinc transporters in rodent placental models [Text] / N. Asano, M. Kondoh, C. Ebihara, M. Fujii, T. Nakanishi, M. J. Soares // *Toxicol. Letters.* – 2004. – Vol. 154 (№ 1–2). – P. 45–53.
143. Bailey M.M. Exposure of pregnant mice to chromium picolinate results in skeletal defects in their offspring. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* – 2006. – Jun; 77(3). – P. 244–249.
144. Bellamo G. Arterial blood pressure profile in preeclampsia / Bellamo G. Nadeuci P. L., Rondoni F. et al. // *Abstract book of 2nd World Congress of perinatal medicine, Rome. Italy. 1993.* – P. 422.
145. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta Benirschke K., Kaufmann P. // – 2 nd. ed. – New York: Springer-Verlag, 1990. – 685p.
146. Biagiotti R. Usefulness and limits of a fetal biophysical profile in the management of pregnancy at risk. Biagiotti R., Volinai S., Russo G., Acanfora L. // *Minerva Ginecol.* 1992. – Vol. 44. – № 12. – P. 1–4.
147. Bolander F.F. Vitamins: not just for enzymes // *Curr Opin Investing Drugs.* – 2006, Oct; 7(10). – P. 912–915.
148. Burton, G. I. Regulation of vascular growth and function in the human placenta [Text] / G. I. Burton, D. S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // *Reproduction.* – 2009. – Vol. 138 (№ 6). – P. 895–902.
149. De Vore G.R. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. De Vore G. R., Medians A. L., Bear M. B. et al. *Hi. Ultrasound. Med. V.* 12. 1993. № 10. P. 659–663.
150. Ekholm E.M. Autonomic Cardiovascular control in pregnancy Ekholm E.M., Erkkola R.U. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996. – Vol. 64. – N 1. – P. 29–36.
151. Effect of Perindopril on Large Artery Stiffness and Aortic Root Diameter in A Randomized Controlled Trial / A.A. Ahimastos, A Aggarwal, K.M. D'Orsa et al. // *JAMA.* – 2007. – № 298(13). – P. 1539–1547.

152. Forbes, K. Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth [Text] / K. Forbes // Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 207. – P. 1–16.
153. Gelbmann, C.M. Spontaneous rupture of liver in a patient with Ehlers Danlos disease type IV / C.M. Gelbmann, M Köllinger, J. Gmeinwieser [et al.]// Dig. Dis. Sci. – 1997/ - Vol 42, №8. – P.1724-1730.
154. Grahame, R. The revised (Brig-hton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R.Grahame, H.A. Bird, A. Child // Journal of Rheumatology. – 2000. - №27 (7). – P, 1777-1779.
155. Grahame, R. Pain, distress and joint hyperlaxity. Joint Bone Spine. – 2000. - №67. – P.157-163.
156. Groenink, M. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial /M. Groenink, A.W.den Hartog, R. Franken [et al.]// Eur.Heart J. – 2013.
157. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio – Thoracic Surgery (EACTS)// European Heart Journal. – 2012. – Vol.33. – P.2451 – 2496.
158. Hamel Desnos C., Allart J.M., Leconte E., Levy G., Herlicoviez M. Doppler pathologique aux arteres uterines et alterations histologiques du placenta. // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1993. - Vol. 88. - №11. - P. 556-558.
159. Hamel, B.C. Ehlers-Danlos syndrome and type III collagen abnormalities: a variable clinical spectrum /B.C. Hamel, J.Pals, G. Engels [et al.]// Clin.Genet. – 1998. – Vol.53. – P. 440-446.
160. Harsanyi J. Hypotension in pregnancy. Harsanyi J., Kiss D. // Zentralbl. Gynak. 1985. Bd. 107.-N6-S. 363-369.
161. Hollister A.S. Ortostatic hypotension. Causes, evaluation and management. Hollister A.S. // West. J. Med. 1992. - N 157. - P. 652-657.

- 162.Hoshimura S. Fetal blood flow redistribution in term intrauterine growth retardation (IUGR) and postnatal growth Hoshimura S., Masuzaki H., Miura K. et al. // *Int. J Gynaecol. Obstet.* 1998. V. 60. № 1. P. 3-8.
- 163.Jurcovic D. In vivo investigation of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. Jurcovic D., Cambell S. // *Ultrasound. Obstet. Gynec.* 1991. - Vol. I. N4. -P. 435-445.
- 164.Kanzaki T. IVC Blood flow in normal and abnormal fetuses // *Fetal Diagn. Ther.* 1993. V. 8. Suppl. 2. P. 13.
- 165.Karimu A.L. The effects of maternal vascular pressure on the dimensions of the placental capillaries. Karimu A. L. Burton G. J. // *Br. J. Obstet.Gynaecol.* - 1994.-Vol. 101. N 1.P. 57-63.
- 166.Keer, R. Hypermobility syndrome. Recognition and Management for Physioterapists / R. Keer, R. Graham. - 2003. – P. 176.
167. Lind, J. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population / J. Lind, H. C. Wallenburg // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* - 2002. – Vol. 81, № 4. – P. 293–300.
- 168.Mancia G. Ambulatory blood pressure normality: results of the PAMELA study. Mancia G., Sega R., Bravi C. et al. // *J. Hypertens.* -1995. -V. 13. -P. 1377-1390.
- 169.Ng. P.H. The effects of chronic maternal hypotension during pregnancy. Ng. P.H., Walters W.A. // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 1992 - Vol. 32. - N 1. - P.14-16.
170. Nijisa, J. Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: Recent developments and therapeutic implications / J. Nijisa, M. Meeusa, Kenny De Meirleira // *Manual Therapy.* – 2006. – № 1. – P. 187–191.
- 171.Robertson D. Mechanisms of orthostatic hypotension. // *Curr. Cardiol.* -1993.-N8.-P. 347-349.
- 172.Salafia, C.M. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth - restricted fetuses Salafia C. M., Pezzullo J. C., Minior V. K., Divon M. Y. // *Obstet. Gynec.* 1997. V. 90. № 5. P. 830-836.

173. Sayed, R. F. Pelvic floor dysfunction: assessment with combined analysis of static and dynamic MR imaging findings / R. F. Sayed, S. Mashed, A. Farag [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 248, № 2. – P. 518–530.
174. Simmonds, J. V. Hypermobility and the hypermobility syndrome, Part 2: Assessment and management of hypermobility syndrome: Illustrated via case studies / J. V. Simmonds, R. J. Keer // Manual Therapy. – 2008. – № 13. – P. 1–11.
175. Schlegel R. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality Schlegel R. Cuffe J.S.M., Moritz K.M., Paravicini T.M. // Placenta 36(7) April 2015. DOI: 10.1016/i. placenta.2015.03/011
176. Taylor, K.J. Basic principles, instrumentation, and pitfalls / Taylor K.J., Holland S. Doppler U.S. // Radiology. -2002. -№174. -P.297-307.
177. Torshin, I. Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine / I. Yu. Torshin. – New York : Nova Biomedical Books, 2009.
178. Wieling, W. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / Wieling W., Krediet C.T., van D.N., Linzer M., Tschakovsky M.E. // Clin Sci (Lond). -2007. -V.112. -P. 157-165.
179. Wolff, F. Pregnancy-induced hypotonia. A prospective study of fetal development, labor and morbidity of newborn infants / F. Wolff, M. Bauer // Geburtshilfe Frauen-heilkd. - 1990. - Vol. 50. - №1. - S. 842-847.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипотония
АД – артериальное давление
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
ВДМ – высота дна матки
ВМК – внутриматочная контрацепция
ВОЗ – всероссийская организация здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПр – врожденный порок развития
ВПС – врожденный порок сердца
ВСД – вегето-сосудистая дистония
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗМВС – заболевания мочевыделительной системы
ЗРП – задержка развития плода
ИК – индекс коморбидности
ИМВП – инфекции мочевыводящих путей
ИППП – инфекции передаваемые половым путем
КА – коллагенолитическая активность
КТГ - кардиотокография
ЛХВЛЖ – ложная хорда в левом желудочке
МАС – малые аномалии сердца
МВС – мочевыделительная система
МКБ – мочекаменная болезнь
МППК – маточно-плодово-плацентарный кровоток
НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НМК – недостаточность митрального клапана
НМЦ – нарушение менструального цикла
НСТ - нестрессовый тест
НТК – недостаточность трикуспидального клапан
НЦД – нейроциркуляторная дистония
ООО – открытое овальное окно
ОП – оптическая плотность
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПМК – пролапс митрального клапана
ПН – плацентарная недостаточность
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПТК – пролапс трикуспидального клапана
РБ – районная больница
РКБ – республиканская клиническая больница
РНК - рибонуклеиновая кислота
СГ – свободный гидроксипролин
СДР – синдром дыхательных расстройств
СК – суммарный коллаген
СРК – синдром раздраженного кишечника
ССС – сердечно-сосудистая система
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПБ – угроза прерывания беременности
УПП – усовершенствованная перигравидарная подготовка
УПР – угроза преждевременных родов
УР – Удмуртская Республика
ФК – фракции коллагена
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ХВЗОМТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений

**Критерии оценки степени выраженности дисплазии
соединительной ткани по Т.Ю. Смольновой (2003)**

<p>Малые признаки дисплазии соединительной ткани (по 1 баллу)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • астенический тип телосложения или недостаток массы тела • отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у рожавших женщин • нарушение рефракции в возрасте до 40 лет • мышечная гипотония и низкие показатели манометрии • уплощение свода стопы • склонность к легкому образованию гематом при ушибах, повышенная кровоточивость тканей • кровотечение в послеродовом периоде • вегетососудистые дисфункции • нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)
<p>Большие признаки дисплазии соединительной ткани (по 2 балла)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • сколиоз, кифосколиоз • плоскостопие II-III степени • эластоз кожи • гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжению связок и суставов • склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям, тонзиллэктомия • варикозная болезнь, геморрой • дискинезия желчевыводящих путей • нарушение эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта • угроза преждевременных родов при сроке беременности 32-35 нед, преждевременные роды • быстрые и/или стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением или без него в третьем периоде родов • пролапс половых органов и грыжи у родственников первой степени родства
<p>Тяжелые проявления дисплазии соединительной ткани (по 3 балла)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • грыжи • спланхноптоз • варикозная болезнь и геморрой (хирургическое лечение), хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями • привычные вывихи суставов или вывихи более двух суставов в анамнезе • нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, подтвержденное результатами лабораторных исследований • дивертикулы, долихосигма • поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции

Структура заболеваний из анамнеза (P±m)

Заболевание	Группа с НДСТ и АГ, n=141	Группа контроля, n=56
Детские инфекции (корь, скарлатина, дифтерия)	48,2±5,4**	25,0±3,3
Заболевания верхних дыхательных путей: - частые ОРВИ - ангина - гайморит - хронический тонзиллит	89,4±5,5** 43,3±3,1** 17,7±2,5 28,4±4,0*	30,4±4,3 17,8±3,1 17,8±3,1 14,3±2,8
Заболевания бронхолегочной системы: - хронический бронхит - острая пневмония	43,3±2,8*** 30,5±2,5***	17,8±3,1 14,3±2,8
Заболевания ЖКТ: - хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки - хронический холецистит - хронический панкреатит - вирусный гепатит В, С	34,8±5,0 33,3±3,1** 24,1±1,2*** 9,9±1,2	30,4±4,3 17,8±3,1 10,7±1,8 10,7±1,8
Анемия	26,2±2,8	19,6±2,2
Заболевания мочевыводящей системы: - хронический цистит - хронический пиелонефрит - МКБ	21,3±3,5 31,2±4,0** 7,1±1,1*	17,8±3,7 12,5±2,8 3,6±1,3
Эндокринные заболевания: АИТ, узловой и токсический зоб	13,5±1,2	7,1±1,5
Ожирение I-II степени	29,8±3,8***	7,1±1,5
Кожные заболевания: фурункулез - пиодермия, атопический дерматит	13,5±1,2 10,6±0,6	12,5±2,1 10,7±1,8
Болезни глаз (миопия)	43,3±3,3***	17,8±3,1
Неврологические заболевания	10,6±3,1	7,1±1,5
Психоэмоциональные расстройства	28,4±4,1**	10,7±1,8
Полиаллергия: медикаменты, пищевая	31,2±4,6*	19,6±2,2
Болезни костно-мышечной системы - сколиоз - плоскостопие	51,0±3,1 57,0±4,4	

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

Структура соматической патологии у обследованных женщин до настоящей беременности(P±m)

Нозологическая единица Рубрика МКБ X	Группы		
	Основная n=89	Сравнения n=52	Контроля n=56
О99.5 Заболевания верхних дыхательных путей			
ОРВИ	59,6±5,7***	61,5±5,8***	28,6±5,2
Синусит	5,9±1,4	7,7±3,1	3,9±1,3
Ринит	15,7±2,2**	15,4±2,8**	7,1±1,5
Фарингит	10,1±1,8*	9,6±1,2*	5,4±1,4
О99.5 Болезни бронхолегочной системы			
Хронический бронхит	20,2±2,2**	23,1±1,2**	10,7±1,8
Хронический трахеит	20,2±2,2*	23,1±1,2*	12,5±2,1
Острая пневмония	4,5±1,3	-	-
О99.6 Заболевания ЖКТ			
Хронический гастрит, гастроудоденит	40,4±5,8**	34,6±5,0**	17,8±3,1
Энтериты, колиты, СРК	41,6±5,9***	26,9±5,5***	7,1±1,5
Язвенная болезнь	7,9±1,5*	9,6±1,2*	3,9±1,1
Язвенный колит	4,5±1,3	7,8±3,1	-
Хронический гепатит	12,4±2,1**	13,5±1,1**	5,4±1,4
Острый и хронический холецистит	38,2±4,8***	34,6±5,0***	1,8±1,1
Хронический калькулезный холецистит	12,4±2,1***	21,1±2,8***	1,8±1,1
Острый и хронический панкреатит	43,8±5,1	48,1±4,2	-
Хронический холангиогепатит	10,1±1,8**	11,5±1,1*	3,9±1,3
Геморрой	44,0±2,8	34,6±5,0	
О23 Заболевания МВС			
Острый и хронический цистит	17,9±3,1*	23,1±1,2**	12,5±2,1
Хронический пиелонефрит	21,3±2,3***	26,9±5,5***	12,5±2,1
Мочекаменная болезнь	10,1±1,8**	15,4±4,0**	5,4±1,4
Заболевания эндокринной системы			
АИТ	4,5±1,3	5,8±1,4	3,9±1,3
Ожирение	29,2±5,2***	28,8±3,8***	1,8±1,1
Сахарный диабет II типа	5,6±1,4	3,8±0,8	7,1±1,5
Заболевания опорно-двигательного аппарата			
Артриты и артрозы	2,2±1,1	3,8±0,8	-
Остеохондроз	4,5±1,3	7,8±1,3	3,9±1,3
Сколиоз	43,0±2,8	46,1±5,2	
Плоскостопие	37,0±1,8	32,7±5,0	
О22.0 Варикозная болезнь	51,0±1,8	46,1±5,2	
О99.0 Анемия (ЖДА)	43,8±6,1	46,1±5,2	39,3±2,2
Заболевания органов зрения	30,3±2,7	23,1±1,2	17,8±3,1
Заболевания кожи	15,7±2,4	15,3±2,8	10,7±1,8

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Характеристика макроскопических показателей плаценты (P±m)

Макроскопические показатели плаценты	Группы					
	Основная n=89		Сравнения n=52		Контроля n=56	
	Абс. ч.	P±m	Абс. ч.	P±m	Абс. ч.	P±m
Аномалии формы плаценты	23	23,8±4,5***###	24	46,2±4,1***	5	8,9±3,3
- <i>pl.marginata</i>	8	9,0±2,4###	11	21,2±23,5***	2	3,6±2,1
- <i>pl.circumvallata</i>	7	7,9±2,5	6	11,5±3,0***	2	3,6±2,1
- <i>pl.bilobata</i>	4	4,5±1,9	4	7,7±2,5	-	-
- <i>pl.accessoria</i>	4	4,5±1,9	3	5,8±1,9	-	-
Аномалии прикрепления пуповины	8	9,0±2,4	8	15,4±3,1***	2	3,6±2,1
- <i>краевое</i>	5	5,6±2,1#	7	13,5±3,0***	2	3,6±2,1
- <i>оболочечное</i>	3	3,4±1,4	1	1,9±0,8	-	-
Аномалии строения пуповины	11	12,4±1,1*#	11	21,2±3,5***	3	5,4±2,6
- <i>ложные узлы</i>	2	2,2±1,1	2	3,8±1,7	-	-
- <i>аплазия I артерии</i>	1	1,1±1,0	2	3,8±1,2	-	-
- <i>обвитие</i>	5	5,6±2,1	3	5,8±1,9	1	1,8±1,4
- <i>перекрут</i>	3	3,4±1,4	4	7,7±2,5	2	3,6±2,1
Патологические изменения материнской поверхности	13	14,6±1,8###	19	36,5±3,8***	5	8,9±3,3
- <i>наличие ретроплацентарных гематом</i>	5	5,6±2,1	7	13,5±3,0***	3	5,4±2,6
- <i>наличие инфарктов плаценты</i>	6	6,7±2,4	8	15,4±3,1***	2	3,6±1,4
- <i>кисты</i>	2	6,7±2,3	4	7,7±2,***5	-	-
Всего	55	61,8±6,8*###	62	119,2±7,2***	15	26,8±5,2

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: *** - p<0,001; между основной группой и сравнения: # - p<0,05 , ### - p<0,001.

Характеристика морфологических признаков «инфекционного генеза»

(M±m)

Морфологические признаки	Группы								
	Основная n=89			Сравнения n=52			Контроля n=56		
	Абс. ч.	P±m	ранг	Абс. ч.	P±m	ранг	Абс. ч.	P±m	Ранг
Плацентарный хориоамнионит	13	10,5±2,8	VII	8	15,4±3,5**	VII	3	5,4±2,6	VIII
Париетальный хориоамнионит	-	-		2	3,8±1,2	X	-	-	
Париетальный амнионит экссудативный	13	10,5±3,1	VII	8	15,4±3,3**	VII	3	5,4±2,6	VIII
Париетальный хориодецидуит	28	31,5±1,6####	II	39	75,0±1,7***	I	13	23,2±3,8	II
Париетальный децидуит	3	3,4±1,4	X	2	3,8±1,2	X	-	-	
Базальный децидуит	21	23,6±3,8***####	III	29	55,8±4,5***	III	5	8,9±3,3	VII
Интервиллузит	19	21,4±3,6####	IV	31	59,6±4,5***	II	10	17,9±5,3	IV
Виллузит	37	41,6±3,7#	I	28	53,8±4,4***	IV	20	35,7±6,1	I
Стромальный фуникулит экссудативный	16	18,0±1,9	V	9	17,3±2,5	VI	12	21,4±5,8	III
Пуповинный флебит экссудативный	17	13,7±3,1	VI	7	13,5±3,3	VIII	6	10,7±4,6	VI
Пуповинный артериит экссудативный	4	4,5±2,1	IX	3	5,7±1,4	IX	-	-	
Васкулит сосудов хориальной пластинки	6	6,7±1,9	VIII	8	15,4±2,4***	VII	1	1,8±1,4	IX
Васкулит опорных ворсин	3	3,4±1,4	X	2	3,8±1,2	X	1	1,8±1,4	IX
Васкулит сосудов ворсин продуктивный	-	-		2	3,8±1,2	X	-	-	
Краевой плацентит	21	23,6±3,8	III	17	32,7±4,4***	V	8	14,3±5,5	V
Всего	201	225,8±23,8*####		195	375,0±14,5***		82	146,4±5,6	

Примечание: показатель в сравнении с группой контроля: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; между основной группой и сравнения: # - p<0,05, #### - p<0,001.