

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМ. В.Н. ГОРОДКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАХРОМЕЕВ Алексей Павлович

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК
У БЕРЕМЕННЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Парейшвили Виолетта Васильевна

Иваново – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. НАРУШЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК — ФАКТОР ИНИЦИАЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности	15
1.2. Структура соединительной ткани в норме и её особенности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани	21
1.3. Методы диагностики состояния соединительной ткани при беременности	23
1.3.1. Содержание гидроксипролина в сыворотке крови	24
1.3.2. Содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови	26
1.3.3. Содержание декорина в сыворотке крови	27
1.3.4. Роль магния и кальция в функционировании соединительной ткани	29
1.3.5. Состояние свободнорадикального окисления у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани	33
Глава 2. МЕТОДЫ И ОБЪЁМ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Клинические группы, наблюдения	36
2.2. Материал исследования	37
2.3. Методы исследования	38
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	43

3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп	43
3.2. Клиническое течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани	68
3.3. Состояние новорождённых у обследуемых женщин	87
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ, СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ В РАЗЛИЧНЫХ БИОСУБСТРАТАХ, СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	99
4.1. Содержание гидроксипролина на системном и локальном уровнях	99
4.2. Содержание N-терминального пропептида проколлагена III на системном и локальном уровнях	103
4.3. Содержание декорина на системном и локальном уровнях	108
4.4. Содержание магния и кальция на системном и локальном уровнях	111
4.5. Показатели индуцированной хемилюминесценции	114
Глава 5. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕПЛАЦЕНТАРНЫХ ОБОЛОЧЕК ПОСЛЕДОВ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ	117
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	129
ВЫВОДЫ	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Проблема преждевременных родов (ПР) (по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) — O60) на протяжении многих лет остается одной из актуальных в акушерстве. Частота данной патологии не снижается и составляет от 5 до 18% от всех родов, являясь основным фактором перинатальной смертности и заболеваемости [8, 18, 46, 50, 74, 97, 115, 183, 201]. Причины недонашивания и ПР многообразны и являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и генетических факторов [127, 152]. Среди причин наступления ПР наиболее часто встречается преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) (по МКБ-X — O42). В 30–92% случаев развитие родовой деятельности при ПР происходит по причине ПРПО [39, 97, 107, 127]. Показано участие воспалительных заболеваний половых органов матери и интраамниотической инфекции в возникновении дородового разрыва плодных оболочек при недонесенной беременности [16, 46, 47, 50, 60, 97, 108, 114, 127, 132, 140, 144, 196, 200]. Патофизиологически инфекция способствует активизации выработки противовоспалительных цитокинов интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли в сыворотке крови и околоплодных водах, а также простагландинов (E2 и F2) и через цепь реакций соответственно приводит к развитию родовой деятельности [33, 102, 159]. К ПРПО могут привести приобретенные или врождённые формы дефицита коллагена (синдром Элерса — Данлоса), дисбаланс микроэлементов, в том числе дефицит меди, являющейся кофактором матриксных металлопротеаз (ММП) и их ингибиторов [65, 88, 101, 113, 125]. Возникновение ПРПО в значительной степени обусловлено теми осложнениями и заболеваниями, которые перенесла женщина во время беременности (плацентарная недостаточность, анемия беременных различной

степени выраженности, невынашивание беременности, гипертензивные состояния, ОРВИ) [97]. В последние годы появились работы, посвященные изучению полиморфизма отдельных генов, сопряженных с ПРПО [41, 113, 193].

В этиопатогенезе ПРПО при недоношенной беременности конечной точкой приложения являются элементы соединительной ткани плодных оболочек, определяющие их прочностные характеристики [80, 131, 142]. Соединительная ткань плодных оболочек представлена основным межклеточным веществом (матриксом) с находящимися в нём клеточными элементами и волокнистыми структурами. Основными специфическими клетками соединительной ткани с высокой метаболической активностью являются фибробласты. Они вырабатывают коллагеновые, ретикулиновые и эластические волокна, гликопротеины, протеогликаны, ферменты и тем самым создают архитектонику соединительной ткани и регулируют своё микроокружение [70, 131].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) (по МКБ-Х — М35.9), что связано с высокой её распространённостью в популяции. По данным разных авторов, частота встречаемости нДСТ колеблется от 20 до 80% [1, 27, 189]. Основная причина формирования нДСТ кроется в нарушении синтеза волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани. Развитию данной патологии соединительной ткани предшествуют преобразования в геноме человека, отклонения в метаболизме белков, ферментов, макро- и микроэлементов [12, 185, 188], что приводит к нарушению образования нормального коллагена, эластина в клетках, усилению их разрушения, изменению архитектоники коллагеново-эластинового волокна, реорганизации соединительной ткани [134].

Роль синтеза коллагена, белков, аминокислот, макро- и микроэлементов, участвующих в процессах фибриллогенеза при нДСТ, как причина ПРПО при недоношенной беременности, изучена недостаточно, что послужило поводом для нашего исследования.

Степень разработанности темы

Течение беременности, родов, состояние новорождённых при недифференцированной дисплазии соединительной ткани широко освещены в научной литературе [2, 61, 62, 93, 111]. Однако информация о верификации диагноза недифференцированной дисплазии соединительной ткани при беременности, о прогнозировании динамики течения синдромов и заболеваний при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, о риске возможных осложнений в доступных литературных источниках отсутствует. Лабораторная диагностика с высокой достоверностью может определить количественные показатели риска возникновения патологий, когда они ещё находятся в клинически бессимптомном состоянии. В этой связи чрезвычайно важным является выявление новых биомаркёров, с помощью которых можно диагностировать и прогнозировать патологические состояния. Тесты, позволяющие судить об обмене коллагена, основаны на определении уровня оксипролина, гидроксипролина, N-терминального пропептида проколлагена III типа, декорина, магния и перекисного окисления липидов в различных биосубстратах организма. Данные о нарушении синтеза коллагена по уровню оксипролина и гидроксипролина в биологических жидкостях при недифференцированной дисплазии соединительной ткани освещены в литературе [57, 66, 68, 78, 79, 83]. Так, Н. В. Керимкулова и др. (2015) [78] определили более высокое содержания оксипролина в сыворотке крови у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани по сравнению с пациентками без указанной патологии в III триместре беременности. На повышение уровня оксипролина в моче у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани указывают исследования Т. С. Лукиной (2015) [57]. Уровень этого маркёра коррелировал со степенью тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови изучалось при различной экстрагенитальной патологии вне бере-

менности [30, 124, 180], однако уровень этого белка при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани не исследовался.

Концентрация декорина в биологических субстратах при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани не определялась.

Среди ионов организма человека по распространённости магний занимает четвертое (после натрия, калия и кальция) место. Роль магния широко изучена [4, 21, 37, 52, 55, 56, 73, 95, 106, 109]. Магний оказывает значительное влияние на протекание метаболических процессов в соединительной ткани, от сбалансированности которых зависит формирование организма человека в детском и подростковом возрасте, а также во все последующие годы [122]. Дефицит магния в сыворотке крови при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани клинически проявляется нейроциркуляторной дистонией, сосудистыми нарушениями, геморрагическим синдромом, высокой частотой плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности в I–III триместрах, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), раннего гестоза, анемии беременных [57, 58].

Однако прогностические данные, касающиеся осложнений беременности и состояния новорождённых при недифференцированной дисплазии соединительной ткани по показателям магния в различных биологических средах, отсутствуют.

Оксидативному стрессу принадлежит существенная роль в патогенезе таких осложнений беременности, как преждевременные роды, преэклампсия и др. [127, 148, 153, 165, 174]. Увеличение продуктов перекисного окисления липидов стимулирует выработку хорионического гонадотропного гормона и эстрогенов при развитии преждевременных родов [161].

Сведения об изучении антиоксидантной системы при недоношенной беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в доступной научной литературе нами не обнаружены.

Изучению особенностей течения и исходов беременности, наступившей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, определению содержания белков распада соединительной ткани, аминокислот, уровня микроэлементов и состояния антиоксидантной системы в сроках недоношенной беременности для расширения знаний о патогенезе ее осложнений, а именно о преждевременном излитии околоплодных вод при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, для ее диагностики и прогноза перинатальных исходов посвящена настоящая работа.

Цель научного исследования — установить новые звенья патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании изучения процессов ремоделирования коллагена в различных биологических субстратах, состояния антиоксидантной системы и разработать дополнительные критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани, прогноза осложнений беременности, перинатальной патологии.

Задачи научного исследования

1. Дать сравнительную оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, течения беременности и родов, состояния новорождённых у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в сроки недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод.
2. Определить концентрацию магния, кальция, параметры антиоксидантной системы, содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа, гидроксипролина, декорина в сыворотке крови, суспензии эритроцитов, гомогенате ткани плодных оболочек у беременных с недифференциро-

ванной дисплазией соединительной ткани в сроках гестации 22–36 недель при преждевременном излитии околоплодных вод.

3. Выявить морфологические изменения внеплацентарных оболочек последа и особенности экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа в их структурных компонентах у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности и преждевременном излитии околоплодных вод.
4. Разработать дополнительные критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани, прогностические критерии осложненной беременности, перинатальной патологии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в 22–36 недель гестации.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в сроках преждевременных родов нарушен процесс ремоделирования коллагена, проявляющийся в периферической венозной крови повышением белка N-терминального пропептида проколлагена III типа, снижением уровня магния, развитием окислительного стресса с повышенной антиоксидантной активностью в отличие от пациенток без недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Выявлено, что у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод по сравнению с женщинами с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и отсутствием излития снижен уровень N-терминального пропептида коллагена III типа в сыворотке крови.

У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод в отличие от пациенток без с недифференцированной дисплазии соединительной ткани с преждевременным

излитием околоплодных вод повышены показатели индуцированной хемилюминесценции (интенсивности быстрой вспышки, светосуммы свечения, тангенса угла наклона), увеличено содержание гидроксипролина, уменьшен уровень N-терминального пропептида коллагена III типа в сыворотке крови.

Впервые исследован гомогенат ткани плодных оболочек пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности. Показано, что у всех женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имело место повышение содержания гидроксипролина, снижение уровня декорина и магния по сравнению с женщинами без недифференцированной дисплазии соединительной ткани с максимальным проявлением при преждевременном излитии околоплодных вод. Для пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод по сравнению с женщинами с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и отсутствием данного осложнения характерно снижение уровня декорина и магния.

У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод в отличие от пациенток без недифференцированной дисплазии соединительной ткани с преждевременным излитием околоплодных вод было увеличено содержание гидроксипролина, снижен уровень N-терминального пропептида коллагена III типа, декорина, магния в гомогенате ткани плодных оболочек, увеличен индекс экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа в амниоцитах и цитотрофобласте внеплацентарных оболочек.

Впервые выявлены морфологические критерии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на основании изучения ультраструктуры внеплацентарных оболочек последов при недоношенной беременности и обнаружена взаимосвязь таковых с повышенной экспрессией матриксной металлопротеиназы 9 типа в амниоцитах и клетках цитотрофобласта.

Установлено, что дополнительным диагностическим критерием дисплазии соединительной ткани у беременных в сроке гестации 22–36 недель может быть значение N-терминального пропептида коллагена III типа в сыворотке крови.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Дополнены и расширены существующие теоретические представления о процессах ремоделирования коллагена у женщин при сочетании недифференцированной дисплазии соединительной ткани и разрыва плодных оболочек в сроках преждевременных родов.

В клиническую практику предложен новый способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин при недоношенной беременности в сроках 22–36 недель по данным N-терминального пропептида проколлагена III типа (пат. 2639820 от 22 декабря 2017 года «Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин»).

Предложены дополнительные критерии прогнозирования преждевременного излития вод у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании определения содержания магния в суспензии эритроцитов; поражений центральной нервной системы у недоношенных новорождённых по показателям N-терминального пропептида коллагена III типа у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Положения, выносимые на защиту

1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани оказывает негативное влияние на течение беременности и состояние здоровья новорождённых детей.
2. У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в срок недоношенной беременности имеет место изменение биохимических

маркёров деструкции компонентов экстрацеллюлярного матрикса: гидроксипролина, N-терминального пропептида проколлагена III типа, декорина, магния и ультраструктуры внеплацентарных оболочек.

3. Преждевременное излитие околоплодных вод у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани сочетается с повышением содержания гидроксипролина, N-терминального пропептида проколлагена III типа в крови, кинетической кривой хемилюминесценции, гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек, увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа в амниоцитах и цитотрофобласте внеплацентарных оболочек и уменьшением содержания магния и декорина в гомогенате ткани плодных оболочек.
4. Уровень N-терминального пропептида проколлагена III типа со значением более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл у женщин в сроках 22–36 недель беременности свидетельствует о наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани прошёл предрегистрационное испытание в акушерской клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России при реализации образовательных программ для врачей акушеров-гинекологов, ординаторов.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы представлены на межрегионарном проекте популяризации науки «Только умная молодёжь» (Иваново, 2014); на межрегиональных и международных научно-практических конференциях молодых учёных ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России «Актуальные вопросы здоровья матери и ребёнка» с участием профильных кафедр медицинских вузов и НИИ с интернет-трансляцией (Иваново, 2015, 2016, 2017, 2018); на II, III, V Всероссийских образовательно-научных конференциях студентов и молодых учёных с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2015, 2017, 2019); на XI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 6 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Личное участие автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Автором осуществлён отбор согласно критериям включения и исключения беременных в группы, их клиническое обследование. Заполнялись индивиду-

альные карты наблюдений, осуществлялся динамический контроль, прослежены исходы беременности. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Сформулированы выводы, основные положения и практические рекомендации.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов, 3 глав, представляющих собственные результаты, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 203 источника, в том числе 132 отечественных и 71 зарубежный. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 16 рисунками.

Глава 1. НАРУШЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК - ФАКТОР ИНИЦИАЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности

За последние 50 лет, невзирая на прогресс в оказании акушерской медицинской помощи, распространенность ПР не имеет тенденции к снижению, составляя от 5 до 18%. Этот показатель различается в регионах и странах, повышаясь в результате широкого использования современных репродуктивных технологий [7, 18, 46, 50, 74, 97, 115, 183, 201]. Ежегодно в мире преждевременно рождается около 15 млн детей, более 1 млн из них погибают на первом году жизни [98]. Выжившие часто имеют краткосрочные осложнения, связанные с незрелостью органов и систем, а также отдалённые осложнения, такие как детский церебральный паралич, задержка умственного развития, нарушение зрения и слуха, требующие пожизненного лечения; летальный исход [5, 53, 64, 77]. Этиологические факторы недонашивания и ПР многообразны и являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и эпигенетических факторов [127, 152].

Одной из наиболее частых причин наступления ПР является ПРПО — осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности плодных оболочек и излитием околоплодных вод до начала регулярных схваток. Развитие родовой деятельности в 30–92% всех ПР предваряет ПРПО [39, 97, 107, 127, 157]. Знание морфофункциональной анатомии плодных оболочек даёт понимание путей их структурной деградации. Плодные оболочки представляют собой структурно-метаболическую ткань, в состав которой входят: базальная мембрана, амниотический эпителий, соединительная ткань, хорион и дециду-

альная оболочка [98]. Структуру амниона составляет слой эпителиальных клеток на базальной пластинке с прилежащей соединительной тканью и несколькими слоями клеток-фибробластов. Хорион тесно примыкает к амниону и в основном состоит из трофобластов, которые расположены во внеклеточном пространстве соединительнотканного матрикса [170]. Хорион значительно толще амниона [34], однако именно он определяет растяжимость и эластичность плодных оболочек. До 18–20 недель беременности прочность оболочек относительно невысока, поскольку амнион и хорион тесно связаны друг с другом. Впоследствии происходит увеличение растяжимости оболочек, которая остаётся высокой вплоть до родов. Оболочки растягиваются вместе с маткой в соответствии с увеличением срока гестации. Изучение упругости оболочек показало, что в разные сроки беременности они имеют одинаковое сопротивление, при этом не соотносятся по толщине и по модулю упругости Юнга [49]. Основные функции плодных оболочек: продукция околоплодной жидкости вследствие секреторной активности амниотического эпителия; экскреция клетками цитотрофобласта плацентарного лактогена и децидуальными — пролактина (эндокринная функция); удаление продуктов обмена плода через межклеточные каналы в амнионе. Этому во многом способствует особая транспортная система плодных оболочек, включающая единую взаимосвязанную сеть межклеточных каналов и щелевидных контактов в эпителии амниона, который имеет пористую структуру базального слоя, а также сетчатое строение коллагеновых I волокон компактного слоя, цитотрофобласт с его межклеточными полостями, рыхлый периваскулярный матрикс децидуальной оболочки с обилием кислых и нейтральных гликозаминогликанов [105]. Коллагеновый состав соединительнотканного матрикса и базальных мембран определяет прочность плодных оболочек. В организме человека обнаружено свыше 27 генетически обособленных типов коллагенов. В плодных оболочках находятся пять типов. Оболочечные фибробласты локально синтезируют весь коллаген. Соединительнотканый матрикс состоит из I и III типов коллагена, позволяющих плодным оболочкам сохранять прочность при растяжении. Коллаген этих двух типов присутствует в соединительнотканном слое

фибробластов в форме длинных пучков. Этот слой связан с базальной мембраной коллагенами V и VI типов. IV тип коллагена в базальной мембране амниона и хориона имеет вид простой ячеистой структуры. Синтез коллагена снижается начиная с 20-й недели беременности, при этом уменьшается продукция коллагенстабилизирующих ферментов, в частности лизилоксидазы [47]. При ПРПО коллагенолитическая активность увеличивается, коллаген приобретает повышенную растворимость, наблюдается его низкий синтез. Последнее наблюдается при отклонениях на генетическом уровне и часто носит наследственный характер [98]. Расщепление коллагена происходит за счет эндогенных коллагеназ, которые называются матриксными металлопротеиназами (ММП), которые оказывают многообразное влияние на репродуктивную систему человека. Эти ферменты участвуют в циклах смены фаз в эндометрии вне беременности, а также при имплантации эмбриона и формировании плаценты [109, 163, 164]. ММП могут разрушать звенья экстрацеллюлярного матрикса плодных оболочек, включая коллаген, и приводят к их разрыву. Продукция ММП 9 типа (ММП-9) (желатиназа В) и её тканевого ингибитора (ММП-1) происходит в амнионе и хорионе. ММП — это семейство, которое объединяет около 20 структурно связанных ферментов. Они могут расщеплять внеклеточный матрикс. В нормальных оболочках происходит выработка интерстициальной коллагеназы ММП-1, ММП-2, ММП-9 и тканевого ингибитора ММП. Коллаген I, II и III типов расщепляет ММП-1, ММП-2 и ММП-9 — IV тип коллагена. Если уровень ММП повышен, прочность и растяжимость оболочек снижается [47]. Тканевые специфические ингибиторы ММП (ТИММП) контролируют активность ММП. ТИММП вырабатываются в амнионе, связывают и подавляют разрушение коллагена ММП. Вследствие того, что в течение беременности происходит постоянное обновление и реконструкция коллагена, нарушение баланса между ММП и ТИММП может обусловить снижение прочности коллагена и ПРПО [150]. Таким образом, в вопросах этиопатогенеза разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности конечной точкой приложения являются элементы соединительной ткани плодных оболочек, определяющие их прочностные характеристики [80, 131, 142].

Американская коллегия акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) все факторы риска ПРПО распределила на две группы [155]. К первой группе отнесены материнские факторы: ПРПО при предшествующей беременности, не доношенной до срока (32%); наличие маточного кровотечения в период данной беременности; длительный прием глюкокортикостероидов; системные заболевания соединительной ткани. Во вторую группу вошли маточно-плацентарные факторы: отслойка плаценты (10–15% случаев ПРПО при недоношенной беременности); аномалии развития матки; хориоамнионит, многоплодная беременность (7–10% беременностей двойней). К факторам риска преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) при доношенном сроке беременности многие исследователи [44, 69, 101] относят: аномалии развития матки, 2 и более искусственных или самопроизвольных аборта в анамнезе; осложнения беременности (многоплодную беременность, угрозу прерывания, анемию беременных, тазовое предлежание плода, плацентарную недостаточность); экстрагенитальную патологию (сахарный диабет, воспалительные заболевания мочевыделительной системы). Общепринятыми считаются следующие клиничко-анамнестические факторы риска ПРПО: ПИОВ в предыдущих родах [100], предыдущие ПР, привычное невынашивание, многоплодная беременность, отслойка плаценты, употребление кокаина, курение [46, 64].

Причины спонтанного разрыва оболочек при недоношенной беременности условно подразделяют на три группы: материнские, маточно-плацентарные и плодовые [47, 98, 99]. В число материнских факторов входят: беременность вне брака, низкий социально-экономический статус, наличие вредных привычек (табакокурения, употребления наркотиков) [171], индекс массы тела менее 20 кг/м^2 , недостаток меди и аскорбиновой кислоты, получаемых с пищей, анемия, длительный прием стероидов, ПР, нарушение содержания сосудистого коллагена, ПРПО при недоношенной беременности в анамнезе. К маточно-плацентарным факторам относят: аномалии развития матки, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, укорочение шейки матки до 2–3 см во II триместре из-за предшествующей её конизации или прогресси-

рующей ИЦН, растяжение матки вследствие многоводия или многоплодия, наличие хориоамнионита, многократные влагалищные бимануальные или трансвагинальные ультразвуковые исследования. Плодовые факторы риска обусловлены многоплодием. Беременные, которым проводится амниоцентез, биопсия хориона, наложение швов на матку при ИЦН, входят в группу риска механического повреждения плодных оболочек во время диагностической или лечебной процедуры.

По данным литературы [46, 50, 114], около 40,0% ПР обусловлено инфекционным процессом в организме женщины. Наибольшее число исследователей признают приоритетной роль инфекции нижних отделов генитального тракта [60] и микробную инвазию амниотической полости, которая непосредственно с ней связана. При ПРПО относительно часто выделяют следующие условно-патогенные микроорганизмы в монокультуре и в ассоциации: *Streptococcus faecalis*, *Esherichia coli*, *Streptococcus Agaluctiae B*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides fragilis*, *Clebsiella pneumonia*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, возбудители инфекций, передающихся половым путём, а именно *Ureaplasma*, *Mycoplasma* [16, 127, 132, 197].

Исследования, в которых указывается на схожесть штаммов микроорганизмов, полученных у плодов и выделенных в мочеполовых путях матерей при отсутствии воспалительных изменений в материнской части плацент, подтверждают восходящий путь передачи инфекции. Чаще всего встречается следующая патогенетическая схема прогрессирования восходящей инфекции: вагинит — цервицит — децидуит — хориоамнионит — плацентит — фуникулит — внутриутробное инфицирование плода [54, 140, 144, 196, 200]. В последнее время бактериальный вагиноз, при котором риск разрыва повышается в 2,6–3,8 раза, занимает особое место в генезе ПРПО [47, 97]. Патофизиологически инфекция приводит к активизации продукции противовоспалительных цитокинов интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли в сыворотке крови и околоплодных водах, а также простагландинов (E2 и F2) и через цепь реакций соответственно способствует развитию родовой деятельности [34, 102, 159].

В ПРПО в сроке беременности до 21-й недели определена и роль эктопии шейки матки [101].

В организме матери и плода в течение беременности и родов происходят значительные изменения метаболизма простагландинов, влияющих на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и зависящих от последнего [154]. В период гестации плацента, а также плодные оболочки становятся основными источниками простагландинов. Некоторые ученые полагают, что простагландины и активируют миометрий, и воздействуют на соединительную ткань, размягчают шейку матки и снижают прочность плодных оболочек, приводя к несвоевременному излитию околоплодных вод [154].

ПОЛ опережает как физиологически протекающие реакции синтеза и метаболизма простагландинов, так и свободнорадикальные процессы клеточного метаболизма. ПОЛ и его активация являются ключевыми факторами повреждения мембранных структур при многих заболеваниях («свободнорадикальная патология»). Важную роль в генезе ПРПО играет оксидативный (окислительный) стресс, который проявляется в нарушении баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты в организме [9]. При беременности возникает дополнительная потребность в антиоксидантах, чтобы справиться с оксидативным стрессом. Причем воздействие свободных радикалов и других молекул оксидативного стресса может превышать антиоксидантную способность организмов матери и растущего плода, что сопровождается повреждением и апоптозом клеток. Благодаря этому механизму могут развиваться такие осложнения беременности, как ПР, ПРПО, преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, врождённые пороки развития плода, железодефицитная анемия [166].

К ПРПО может привести также недостаточность питания, дефицит витаминов и микроэлементов. Так, П. В. Козлов (2007) [49] считает, что именно аскорбиновая кислота играет немаловажную роль в биологии коллагена, стабилизируя и укрепляя его, повышая транскрипцию проколлагенового гена, снижая активность эндогенных коллагеназ и уменьшая опосредованную инактивацию

цию ингибиторов протеаз с помощью реактивных кислородных радикалов. После экстракции из амниона клеточной ткани происходит полная регуляция ММП аскорбиновой кислотой, дефицит которой ведёт к снижению образования коллагена в плодных оболочках.

Возникновение ПРПО во многом обусловлено осложнениями и заболеваниями, перенесенными женщиной во время беременности (плацентарная недостаточность, анемия беременных различной степени, невынашивание беременности, гипертензивные состояния, ОРВИ) [45, 98].

В последние годы появились исследования, посвященные изучению полиморфизма генов, сопряженных с ПРПО [8, 113, 149]. Так, в работе М. В. Санниковой (2013) показано, что независимо от срока беременности по клиничко-анамнестическим данным следует определять молекулярно-генетический предиктор ПРПО — полиморфизм гена ММП-9 — 1562 С>Т [rs 3918242] у матери. Т. А. Манук, обнаружили, что генетическая вариация в 7-й хромосоме была связана со спонтанными ПР среди афроамериканских женщин [193].

Показатели перинатальной заболеваемости и смертности во многом определяются преждевременным прерыванием беременности.

Исследования данной проблемы позволили выявить большое число факторов, обуславливающих наступление ПР. Многие из них можно оценить до наступления или в ранние сроки гестации. Причины недонашивания беременности, связанные с нДСТ, и сегодня активно изучаются. Однако данная проблема до сих пор остается актуальной и требует дальнейшего исследования.

1.2. Особенности структуры соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Дисплазия соединительной ткани — патология полиорганного и полисистемного характера с наследственной либо моногенной природой. Преобладает

аутосомно-доминантный тип наследования, при генетической предрасположенности природа ДСТ полигенно-многофакторная. Наследственные нарушения соединительной ткани обусловлены или нарушением её морфогенеза, или генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса [70]. Особенности этиологического фактора определяют разделение ДСТ на дифференцированные (моногенные заболевания) и недифференцированные формы. В общей популяции у 26–80,0% населения встречаются клинические проявления нДСТ, которые широко распространены среди лиц репродуктивного возраста [2, 27, 45, 191]. Доля обнаруженных дефектов формирования соединительной ткани в диагностике различных заболеваний зависит от возраста больных. Риск реализации нДСТ возникает во внутриутробном периоде. Развитие данного состояния основано на врождённом дефекте синтеза коллагена, который обуславливает нестабильность соединительнотканного каркаса, клиническая значимость которого может проявиться в различные периоды жизни. Эти нарушения в детском и подростковом возрасте непосредственно определяют клиническую картину, в старшем возрастном периоде от наличия дефектов соединительной ткани зависят течение и исход соматических заболеваний [68, 191, 202]. ДСТ может обусловить развитие осложнений беременности и родов: невынашивания беременности [2, 27, 62, 111], ПР [2, 62], дородового излития околоплодных вод [2, 175], ИЦН [111], плацентарной недостаточности [2, 45, 62, 93, 111], хронической внутриутробной гипоксии плода [2, 62], несостоятельности рубца на матке [2, 81], аномалий родовой деятельности [2, 111], послеродового кровотечения [111], родового травматизма [2].

Масса тела человека на 50% состоит из соединительной ткани, которая входит во все органы и системы организма, формирует скелет, наружные покровы, сухожилия, хрящи, связки, стенки сосудов. Физиологическое течение процесса гестации обеспечивается иммуноадаптивными перестройками соединительнотканых структур матрикса матки, сосудов эндометрия, миометрия и малого таза [137]. Основными составными частями соединительной ткани являются коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеоглики и неколлагено-

вые структурные гликопротеины [70]. Известны 27 типов генетически обособленных коллагенов [59]. Каждая ткань имеет определенный набор, строение и соотношение типов коллагена. Клетки одного и того же типа под влиянием внешних условий способны одновременно синтезировать несколько коллагенов или изменять их спектр. Известно, что коллагены I, II и III типов являются структурными белками межклеточного матрикса, которые образуют очень прочные фибриллы, получившие название интерстициальных. Молекулы коллагена обеспечивают соединительной ткани ее прочность [172], предел которой схож с прочностью стальной проволоки [75]. Процесс разрушения коллагена и его выхода из тканей происходит под действием коллагеназы [13]. Саму коллагеназу активируют плазмин, калликреин, сериновые протеазы. При нДСТ выявляется аномальное строение коллагена, нарушение функции фибробласта и структуры коллагеновых волокон, скорости организации коллагена, синтеза незрелого коллагена ввиду ограниченной поперечной сшивки [13, 41]. Большое количество разнообразных морфофункциональных изменений висцеральных и локомоторных органов обусловлено нарушением метаболизма основного вещества соединительной ткани.

1.3. Методы диагностики состояния соединительной ткани при беременности

Верификация диагноза нДСТ, прогнозирование динамики течения синдромов и заболеваний, обусловленных нДСТ, а также риска развития осложнений, методы коррекции — круг чрезвычайно актуальных вопросов, которые следует решать с учетом весьма широкого диапазона проявлений недифференцированных форм, прогрессивного течения, полиорганности поражения, неблагоприятных исходов данной патологии. Имеется множество способов диагностики нДСТ. При этом их сложно применить в работе врача акушера-

гинеколога, поскольку они используются в офтальмологической [85], детской практике [15, 86], в деятельности хирурга [199], а зачастую требуют длительных и сложных математических расчётов [84].

Мы выдвинули гипотезу, что исследование содержания коллагена типа N-терминального пропептида коллагена III типа (P11NP) у беременных в сроках гестации 22–36 недель позволит диагностировать нДСТ. В основе тестов, которые дают возможность судить об обмене коллагена, лежит определение уровня оксипролина, гидроксипролина, P11NP, декорина в биологических жидкостях.

1.3.1. Содержание гидроксипролина в сыворотке крови

Нарушение синтеза коллагена при нДСТ зависит от содержания оксипролина и гидроксипролина в биологических жидкостях (сыворотке крови, моче, желудочном соке, синовиальной жидкости).

Оксипролин — одна из основных аминокислот коллагена. Она считается маркером, который отражает катаболизм данного белка. Разбалансирование межмолекулярных связей чаще всего приводит к дезорганизации коллагена. Белковосвязанный оксипролин указывает на процессы как деградации, так и биосинтеза коллагена. Коэффициент свободный/белковосвязанный оксипролин используется для оценки процессов биосинтеза коллагена. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируются с мочой, а 80% метаболизируются в печени. Подавляющая часть оксипролина мочи (90%) является компонентом пептидов низкой, а около 9% — большой молекулярной массы. В свободном виде находится 1% оксипролина. Увеличение количества свободного оксипролина свидетельствует о нарушении синтеза коллагена [26]. Для оценки метаболизма соединительной ткани Н. В. Керимкулова и др. (2015) [78] определяли содержание оксипролина

в сыворотке крови у 90 пациенток с внешними и висцеральными маркерами нДСТ и у 50 женщин контрольной группы без признаков соединительнотканной дисплазии. У беременных основной группы показатели свободного оксипролина в крови были более высокими по сравнению с таковыми в контрольной группе во всех триместрах беременности. Однако статистически значимо было различие показателей лишь в III триместре беременности. Повышение уровня оксипролина в моче у беременных с нДСТ диагностировано в исследованиях Т. С. Лукиной (2015) [57], при этом содержание этого маркера коррелировало со степенью тяжести нДСТ.

У детей на фоне выраженности признаков диспластикозависимой патологии внутренних органов установлено значительное повышение концентрации оксипролина в сыворотке крови и снижение содержания гликозаминогликанов III типа в структуре общих гликозаминогликанов независимо от того, в какой системе организма преобладают изменения. При этом суточная экскреция оксипролина с мочой увеличена. Повышение содержания оксипролина в суточной моче коррелирует с тяжестью ДСТ и повышенным уровнем других аминокислот (гидроксипролина, лизина, пролина) в крови [66].

Повышение концентрации оксипролина в крови у пациентов с нДСТ при развитии инфаркта миокарда выявила Е. П. Мирошниченко (2014) [68]. Полученные данные, по мнению автора, свидетельствовали о том, что при развитии инфаркта миокарда на фоне нДСТ разрушение коллагенового матрикса миокарда происходит более активно и носит более затяжной характер, чем без нДСТ.

Гидроксипролин представляет собой аминокислоту, которая составляет около 12–14% аминокислотных остатков белка коллагена. На протяжении всей жизни человека костная ткань остаётся динамической системой. Считается, что в течение года происходит 41 обновление 4% общего объёма костной массы. Существуют маркёры костеобразования и маркёры резорбции костной ткани. Резорбцию костной ткани характеризует уровень гидроксипролина в моче. Гидроксипролин считается неспецифическим маркёром обменных процессов в костной ткани, так как источником его может быть не только костная ткань

[14]. Изучение метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана на фоне нДСТ явилось целью исследования Ф. К. Тетелютиной и др. (2015) [79], определявших содержание свободного гидроксипролина в моче. Исследователи выявили, что показатели свободного гидроксипролина увеличиваются в процессе гестации у женщин с нДСТ значительно больше, чем у пациенток без нДСТ. Это связано с активацией процессов распада коллагена и наличием хронической плацентарной недостаточности у беременных с пролапсом митрального клапана в связи со срывом адаптационно-гомеостатических реакций, указывающих на наличие и прогрессирование плацентарной недостаточности у указанного контингента больных. Динамику уровня свободного гидроксипролина в моче во время лечения деформаций нижних конечностей при витамин-D-резистентном гипофосфатемическом рахите в равные возрастные периоды исследовали Р. Ю. Очеретина и др. (2015) [83]. У обследованных имело место повышение уровня гидроксипролина в моче.

1.3.2. Содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови

Молекула пропептида коллагена III типа служит показателем как его синтеза, так и деградации. Нередко пропептид коллагена III удаляется из вновь синтезированного коллагена типа III неполностью, пропептид продолжает оставаться присоединённым к молекулам, известным как PIIINP. Концентрация PIIINP в базальной мембране выше при печёночном фиброгенезе, остром гепатите, хронических заболеваниях печени, фиброзе печени, акромегалии, фиброзе лёгких, интерстициальной болезни лёгких с прогрессирующим системным склерозом, хроническом панкреатите, первичной гипертензии, остром коронарном синдроме, поражении почек [30, 124, 180]. Повышение концентрации PIIINP указывает на то, что синтез коллагена типа III активизируется у гипертоников, особенно с

гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), поскольку изменения в сердце при гипертонии являются результатом не только гипертрофированной мышцы ЛЖ, но также и увеличения отложения коллагена внутри желудочковой стенки и вокруг неё. Таким образом, измерение уровня сывороточного PIIINP может быть практическим и полезным инструментом в неинвазивной оценке ремоделирования миокарда при гипертонии [180]. Концентрация PIIINP является высокоэффективным средством оценки конечного диастолического давления в ЛЖ (LVEDP) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Уровень PIIINP также коррелирует с сердечной смертью и реваскуляризацией, предоставляя дополнительные средства для оценки и лечения пациентов с ОКС [192].

Полезными маркерами для наблюдения за степенью выраженности интерстициальной болезни лёгких у мексиканских женщин с прогрессирующим системным склерозом являлись уровни проколлагена в аминотерминальных пропептидах I и III типов [179].

При детской дилатационной кардиомиопатии уровень аминотерминального пропептида проколлагена III типа увеличивается с дилатацией ЛЖ и уменьшается со снижением систолической функции при дилатационной кардиомиопатии, являясь биомаркером сердечного ремоделирования у детей [181].

Большой интерес учёных и клиницистов вызывает оценка уровня сывороточного маркера обмена коллагена, а именно PIIINP, при метаболическом синдроме, хронической сердечной недостаточности [30, 31].

Уровень PIIINP при беременности у женщин с нДСТ не изучался.

1.3.3. Содержание декорина в сыворотке крови

Одним из основных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) являются протеогликаны (ПГ) — сложные белково-углеводные молекулы, состоящие из белка и присоединённых к нему углеводных цепей гликозаминоглика-

нов. Протеогликаны локализируются в основном на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе, участвуют в поддержании межклеточных контактов, во взаимодействии с различными факторами роста и в передаче сигнальной информации [119, 184]. Эти молекулы были идентифицированы много лет назад и охарактеризованы как тканеспецифические компоненты всех живых клеток и тканей [145].

Протеогликан декорин — представитель семейства протеогликанов, которые содержат большое количество лейцина, также в их состав входит дерматансульфат. Кроме того они имеют «широкий репертуар» связывания. Декорин локализуется во внеклеточном матриксе соединительной ткани и взаимодействует с коллагенами I и II типов, ингибируя образование коллагеновых фибрилл и приводя к их истончению [82]. Помимо этого декорин оказывает влияние на регуляцию клеточной пролиферации, взаимодействует с клетками непосредственно или через факторы роста [143]. Протеогликан декорин взаимосвязан с факторами роста, в том числе с суперсемейством лигандов трансформирующего фактора роста 3. В микроокружении опухоли стромальный декорин непосредственно связывает несколько рецепторных тирозинкиназ, которые часто избыточно экспрессируются в опухолевых клетках [38, 82, 168]. Декорин путём связывания с toll-подобными рецепторами 2-го и 4-го типов также принимает участие в контроле процессов воспаления [119].

Повышение экскреции декорина наблюдается в некоторых доброкачественных образованиях (миомах матки, эндометриоидных поражениях яичников) [82]. Повышенное отложение различных компонентов внеклеточного матрикса (декорина, фибронектина, нескольких типов коллагена, включая коллаген I и III типа) ведёт к образованию фиброзного процесса [198], возникающего при различных патологических состояниях, таких как острое повреждение лёгких, вирусные и невирусные заболевания печени, системный склероз, сосудистое ремоделирование, почечный фиброз [198].

Содержание декорина в крови при беременности у женщин с нДСТ не изучалось.

1.3.4. Роль магния и кальция в функционировании соединительной ткани

Магний является одним из самых распространённых (после натрия, калия и кальция) ионом в организме человека, выполняя множество функций: нормализует тонус матки, укрепляет структуру соединительной ткани, поддерживает активность митохондрий в матке, способствует восстановлению баланса кальция — магний за счёт активности почечных ферментов биосинтеза 1,25 дегидрокси Витамина D₃, что предотвращает резистентность тканей к витамину D₃. Эти факторы ведут к нормальному родоразрешению в срок [25]. При недостатке магния синтез белков в соединительной ткани снижается, что приводит не только к ухудшению механических свойств соединительной ткани, но и к уменьшению активности гиалуронансинтетаз и повышению активности гиалуронидаз (вследствие прекращения действия ингибиторов). Следствием этого становятся частичная деградация геля экстрацеллюлярного матрикса [66, 121], ускоренное старение фибробласта, нарушение его способности продуцировать коллаген, замедляется синтез всех структурных молекул (протео- и гликозаминогликанов, коллагена и эластина).

Имеются доказательства того, что вследствие магний-дефицитного состояния происходит экспрессия матрикса ММП и перевод их в активные формы. Это сопровождается глубокими нарушениями свойств соединительной ткани. Для повреждения стенки сосудов характерны значительное разрушение экстрацеллюлярной матрицы соединительной ткани, отёк, гипертрофия и гиперплазия интимы, истончение фрагментацией внутренних эластических волокон, а также отёк, некроз и гиперплазия средней оболочки сосудистой стенки [125]. В настоящее время нарушение магниевого обмена расценивается как существенный фактор при многих патологических состояниях, поэтому требует пристального внимания. Изучая показатели минерального обмена у детей и подростков с ДСТ, С. В. Лебедькова и др. (2015) [95] указывают на тенденцию к снижению уровня магния, а также на достоверное уменьшение содержания общего кальция в сы-

воротке крови. Дефицит магния стимулирует развитие патологии соединительной ткани, предменструального и климактерического синдрома, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, уролитиаза, инсулинрезистентности и сахарного диабета, осложнений беременности, бронхиальной обструкции, расстройств иммунитета, онкологических заболеваний и профессиональной патологии [4, 37, 109]. Учитывая тотальное влияние магния на метаболизм клеток, установлено, что его дефицит проявляется в первую очередь формированием неспецифических неврологических проявлений: повышенной нервно-мышечной возбудимости (описывается в медицинской литературе как латентная тетания, гипервентиляционный синдром, спазмофилия), хронической усталости, синдрома вегетативной дистонии, психических расстройств [56].

Дефицит магния приводит к развитию широкого спектра осложнений беременности и родов. Угрожающее прерывание беременности, сопровождающееся снижением уровня магния в крови, диагностировали В. А. Лебедев и др. (2014) [55]. По данным Е. Г. Кудиновой (2016) [52], у пациенток с аномальным коллагенообразованием формируются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. У них отмечено снижение в плазме крови уровня минералов (магния, кальция, цинка), а также обнаружены признаки эндотелиопатии и гипергомоцистеинемии в сочетании с инфицированием генитального тракта. Многие исследователи констатировали, что у беременных с дефицитом магния достоверно чаще по сравнению с беременными без такового следующие жалобы: судороги и подёргивание мышц (тетанию, боли в области широких связок матки или симфиза, отёки, боли и тяжесть внизу живота, кровянистые выделения) [21, 106]. Наличие нДСТ выраженной степени при повторной беременности сопровождается значительным увеличением уровня прогестерона в сыворотке крови, повышенным распадом коллагена и увеличением продуктов его деградации, дефицитом магния и риском развития варикозного расширения вен [73]. Недостаток магния в сыворотке крови при беременности у женщин с нДСТ отмечают многие исследователи. Клинически это проявляется нейроциркуляторной дистонией, сосудистыми нарушениями, геморрагическим синдромом, высо-

кой частотой плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности в I–III триместрах, ИЦН, раннего гестоза, анемии беременных [57, 58]. Необходимость восполнения дефицита магния препаратами его органических солей в схемах лечения акушерско-гинекологической патологии признана многими авторами, а также клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) (2014). [65]. Как видим, взаимосвязь между недостатком магния и распространёнными хроническими заболеваниями очевидна. Поэтому точная диагностика дефицита магния стала насущной проблемой в повседневной клинической практике [24, 106].

Нормальный уровень магния в сыворотке крови не исключает его общего дефицита. Диагноз дефицита магния в МКБ-Х обозначен как «Недостаточность магния» (E61.2). Он устанавливается клинически, однако наиболее полно магниевый статус можно охарактеризовать лишь после количественного определения уровня элемента в различных субстратах. Для этого у пациентки одновременно производится забор нескольких биосубстратов (цельной крови, суспензии эритроцитов, плазмы, сыворотки, слюны, мочи, ногтей, волос), определяется содержание магния. Результаты анализа позволяют установить нарушения его распределения в них, характерные для той или иной патологии [37]. Информативным считается определение уровня магния в плазме крови и эритроцитах. На основании результатов теста можно диагностировать недостаточность магния в организме. По данным Н. В. Керимкуловой и др. (2015) [78], среднее содержание магния в эритроцитах в течение всех триместров у беременных с нДСТ было статистически значимо ниже такового в контрольной группе. По результатам крупномасштабных исследований, известный интервал нормы содержания магния в эритроцитах составляет 1,65–2,65 ммоль/л, что является вполне приемлемым для своевременной диагностики дефицита магния [37].

Следовательно, магний по-разному воздействует на метаболизм соединительной ткани. При недостатке магния замедляется белковый синтез соединительной ткани, активность ММП увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно разрушается, поскольку деградирует структурная основа ткани (коллагеновые

волокна, гелеобразная среда), и это происходит быстрее, чем её синтез. Напротив, сбалансированность активности коллагеназ и эластаз, а также биосинтетических ферментов гликозаминогликанов (гиалуронансинтетаз, гиалуронидаз, бета-галактозидаз) приводит к улучшению состояния соединительной ткани.

Полностью предотвратить развитие заболеваний соединительной ткани или значительно облегчить их течение и улучшить качество жизни человека в зрелом возрасте помогут диагностика и лечение нДСТ уже в раннем детстве, рациональное питание и двигательная активность [122].

Фундаментальными и клиническими исследованиями показано, что содержание кальция во внеклеточной среде стимулирует синтез/секрецию коллагена клетками внеклеточного матрикса соединительной ткани [42]. ММП относятся к Ca-зависимым белкам, которые оказывают влияние на метаболизм коллагена, осуществляют протеолиз тройных спиралей коллагенов различных типов и участвуют в процессе заживления ран, ремоделирования соединительной ткани, деградации хряща, развитии и минерализации кости, заживлении переломов костей [167]. Экспериментально было подтверждено, что Ca^{2+} рецептор, активируемый ионами, стимулирует деление фибробластов и секрецию ММП-3, ММП-9 [139]. Недостаточное потребление кальция негативно сказывается на состоянии биосинтеза коллагена в костной ткани. Прием препаратов кальция активизирует синтез коллагена, ускоряет заживление ран и переломов [138]. К наиболее кальций-специфичным заболеваниям относятся следующие: изменения гемостаза и состава крови, нарушения развития различных органов, функций щитовидной и паращитовидной желёз, патология соединительной ткани [91]. Определённые остеотропные микронутриенты необходимы для поддержания костного метаболизма, и в частности биосинтеза коллагена. К примеру, для биосинтеза коллагена необходимы ионы Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{+} как кофакторы соответствующих ферментов. Таким образом, препараты кальция (например, «Кальцемин Адванс») способствуют повышению обеспеченности организма магнием, цинком, медью, марганцем, а следовательно, повышают потенциал коллагенообразования в соединительной ткани [42].

1.3.5. Состояние свободнорадикального окисления у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Оксидативный стресс — состояние, обусловленное нарушением статуса равновесия про- и антиоксидантной системы в клетке. Процесс избыточного оксидативного стресса приводит к массовому повреждению белков, липидов и ДНК клеточных структур. Ключевую роль в данном механизме играют активные формы кислорода (АФК — свободные радикалы), представляющие собой обширные группы производных свободнорадикальных процессов, включающие: супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильный радикал, гидропероксид [43, 118, 195]. Свободные радикалы выполняют разнообразные функции, в частности, обеспечивают защитный механизм, который лежит в основе неспецифического иммунитета — фагоцитоза, участвуют в синтезе биологически активных веществ, в том числе коллагена [6, 94, 103]. Формирование свободных радикалов в здоровом организме происходит непрерывно. Если клетка функционирует нормально, то продукция и удаление активных форм кислорода происходит с относительно постоянной и сбалансированной скоростью за счёт антиоксидантной системы, которая представляет собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей и органов. Она направлена на поддержание свободнорадикальных процессов на физиологическом уровне, в который входят эндогенные ферментативные и неферментативные антиоксиданты. Именно они держат оксидативный стресс под контролем [51, 96, 203]. Избыточное накопление активных форм кислорода ведет к необратимому повреждению белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран клеток, ускоренному преждевременному клеточному старению, воспалению, связанному со старением, с потерей их функции вплоть до цитолиза и протеолиза, что приводит к разрыву мембран [48, 174].

Беременность не влияет на показатель антиоксидантной ёмкости плазмы крови [11]. Тем не менее N. Wibowo et al. (2012) [133] указали на снижение антиоксидантной активности сыворотки крови и значимое увеличение продуктов

ПОЛ перед своевременными родами. Это воздействует на структурные свойства липидного бислоя мембран, обуславливает повышенную проницаемость окситических веществ перед родами и чувствительность матки к утеротоническим препаратам. Похожая ситуация складывается при наступлении ПР. По мнению E. Jauniaux et al. (2006) [161], выработку различных трофобластических белков, таких как хорионический гонадотропный гормон и эстрогены, стимулирует именно окислительный стресс и повышение оксигенации.

Если баланс про- и антиоксидантов нарушен в пользу первых, то происходит повреждение клеточных мембран — оксидативный стресс, который обуславливает развитие многих заболеваний, обладает антигенными свойствами, запускает аутоиммунные процессы повреждения тканей. Так, при гиперлипипероксидации повреждаются не только мембраны клеток, субклеточные структуры, но и макромолекулы. Это находит отражение во всех обменных процессах, включая пролиферацию, дифференцировку клеток, синтез различных веществ, при этом страдают клетки и межклеточное вещество [103, 173]. Во внеклеточном пространстве свободные радикалы разрушают гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани, что может стать одним из механизмов развития разнообразных деструктивных заболеваний [1]. Оксидативный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в формировании многих видов репродуктивной патологии [23, 36, 48, 104, 174, 190].

Оксидативному стрессу принадлежит существенная роль в патогенезе осложнений беременности [127, 148, 153, 165, 174]. Исходя из этого, представляется целесообразным исследование системы ПОЛ и механизмов антиоксидантной защиты при беременности, наступившей у женщин с нДСТ.

Сведения о состоянии антиоксидантной системы при беременности на фоне нДСТ малочисленны.

Итак, соединительная ткань буквально составляет опору для всех тканей организма. Поэтому для нДСТ характерен широчайший диапазон проявлений, в частности сколиоз, миопия, пролапс митрального клапана, плоскостопие, варикозное расширение вен, нарушения фиксации органов и многое другое. Малая

выявляемость, низкая распознаваемость и отсутствие чётких лабораторных критериев диагностики синдрома нДСТ, который имеет особенность реализовываться неблагоприятными последствиями в акушерской практике, диктуют необходимость раннего выявления групп данной категории больных для прогнозирования осложнений беременности и развития перинатальной патологии у детей, родившихся от матерей с нДСТ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинические группы наблюдения

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор — доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина) в условиях отделений патологии беременных и родовых блоков акушерской клиники (зав. I отделением патологии беременности — кандидат медицинских наук М. Ю. Баженова; зав. II отделением патологии беременности — доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Борзова; зав. I родовым блоком — врач высшей категории Н. А. Гагин; зав. II родовым блоком — кандидат медицинских наук Н. Ю. Филинова), консультативно-диагностического отделения женской консультации № 1 при ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (зав. женской консультацией — доктор медицинских наук Е. Л. Бойко). Лабораторные исследования выполнялись в лабораториях клинической биохимии и генетики (зав. лабораторией — доктор медицинских наук, профессор С. Б. Назаров), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лабораторией — доктор медицинских наук Е. В. Проценко).

Проведено наблюдение и обследование 183 беременных с 22-й по 36–40-ю недели беременности. I группу составили 50 беременных с нДСТ (шифр МКБ-Х — М00–М99) и ПИОВ (шифр МКБ-Х — О42.1). Во II группу вошли 50 беременных с нДСТ без ПИОВ. В группу сравнения включены 50 пациенток без нДСТ, беременность у которых осложнилась ПИОВ в те же сроки гестации. Контрольную группу составили 33 практически здоровые беременные без признаков нДСТ и без ПИОВ.

Критериями отбора пациенток в основные группы послужили:

- наличие нДСТ по классификации Т. Ю. Смольновой [35];
- срок беременности 22–36 недель;
- отсутствие вирусно-бактериального инфицирования половых органов.

Критериями исключения пациенток из основных групп были: дифференцированные формы ДСТ, тромбофилия, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность.

Критериями включения женщин в контрольную группу явилось физиологическое течение настоящей одноплодной беременности, отсутствие признаков нДСТ, тяжёлых экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

В группу сравнения вошли женщины с одноплодной спонтанно наступившей беременностью в сроках гестации 22–36 недель без нДСТ, с ПИОВ, произошедшим вследствие наличия инфекции в организме, выявленной при обследовании бактериологически и бактериоскопически.

Исходы беременности прослежены у всех 183 женщин.

Все пациентки дали информированное согласие на участие в обследовании. Результаты обследования и наблюдения заносились в «Карту обследования беременной и родильницы», разработанную нами.

2.2. Материал исследования

В качестве материала для исследования использовались периферическая венозная кровь, гомогенат ткани плодных оболочек, ткани последов.

Гомогенат ткани плодных оболочек получали следующим образом: ткань плодных оболочек срезали небольшими пластинами площадью до 4 см². Забор материала производился в физиологический раствор, доставка в лабораторию осуществлялась в холодových условиях. В лаборатории кусочки ткани

отмывали от сгустков крови физиологическим раствором, подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали и гомогенизировали с применением гомогенизатора до однородной массы, затем помещали в эпиндорфы и заливали фосфатно-буферным раствором в объёме, равном изначальному весу навески (100,0 мкг = 1 мл раствора). Взвесь замораживали при -20°C в морозильной камере в течение суток.

2.3. Методы исследования

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, наружное и внутреннее акушерское исследование, полное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование, кардиотокографию.

Все женщины были осмотрены терапевтом, окулистом, оториноларингологом, стоматологом, при необходимости ортопедом-травматологом, хирургом, флебологом. Особое значение придавалось наличию болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII по МКБ-X): артрозы, деформации пальцев рук и ног, подвывихи коленного сустава, гипермобильность суставов, сколиоз, остеохондроз позвоночника, поражение межпозвоночных дисков, симфизит, кососмещённый таз. Для установления диагноза болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани использовали анализ жалоб, анамнез, ортопедический осмотр. В качестве важнейших источников информации служили имевшиеся на руках у беременных медицинские документы (выписные эпикризы, рентгенограммы и компьютерные томограммы позвоночника и таза), подтверждающие факт патологии и её характер. Учитывались врождённые аномалии, включающие в себя малые пороки развития сердца (МАРС), искривление носовой перегородки, готическое нёбо, неправильный прикус, пороки развития желчного пузыря, протоков печени, врождённые дисплазии тазобедренных суставов, плоскостопие, впалую грудь, деформации ушной раковины, удвоение почек.

Наличие признаков нДСТ определяли по заключениям смежных специалистов (терапевт, окулист, оториноларинголог, хирург, ортопед-травматолог, флеболог, стоматолог), результатам клинического осмотра, показателям антропометрических исследований и данным рентгенологического и ультразвукового исследований. Клинический осмотр включал выявление внешних фенотипических признаков нДСТ костной, мышечной и соединительной ткани. Степень выраженности ДСТ оценивалась по классификации Т. Ю. Смольновой (2003) [35]: при сумме баллов до 9 у пациента диагностировалась нДСТ лёгкой, от 10 до 16 — средней, 17 и более — тяжёлой степени.

В раннем неонатальном периоде у новорождённых с использованием шкалы Апгар и Сильверман оценивались соматометрические показатели физического развития по выкопировке историй развития новорождённых.

Биохимические методы

Концентрацию магния и кальция в сыворотке крови и суспензии эритроцитов определяли колориметрическим способом на аппарате Sat-450 (Италия) с использованием реактивов BIOLABO (Франция). Результат выражался в ммоль/л.

Концентрация Procollagen III N-Terminal Propeptide в сыворотке крови и гомогенате ткани плодных оболочек определялась иммуноферментным методом (ИФА) с использованием реагентов фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Результат выражался в пг/мл.

Концентрация Hydroxyproline определялась ИФА методом с применением реагентов фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Результат выражался в нг/мл.

Концентрация Decorin определялась ИФА методом с использованием реагентов фирмы Sigma-Aldrich (США). Результат выражался в пг/мл.

Оценку антиоксидативной активности сыворотки крови проводили методом хемилюминесценции. В качестве индукторов хемилюминесценции приме-

нялись пероксид водорода (H_2O_2) и сульфат железа II ($FeSO_4$). Принцип метода заключался в каталитическом разложении пероксида водорода ионами двухвалентного железа в реакции Фентона, что способствовало образованию свободных радикалов, вступающих в процессы инициации свободнорадикального окисления в исследуемой сыворотке крови. Рекомбинация свободных радикалов приводила к выделению квантов света, что регистрировали на приборе «БХЛ-07» в течение 30 секунд («Медозон», Нижний Новгород, Россия). Параметры хемилюминесценции рассчитывались автоматически прибором.

Морфологические методы

Исследование внеплацентарных оболочек последов включало визуальный осмотр и обзорную гистологию. Иммуногистохимическим методом изучали особенности экспрессии структурами внеплацентарных оболочек ММП-9. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела AntiММП-9 к ММП-9 в рабочем разведении 1 : 200 (Santa Cruz Biotechnology).

Визуализацию комплексов антиген — антитело осуществляли с помощью системы детекции Dako REAL EnVision Detection System (Dako, Германия). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали с помощью светового микроскопа Micros Austria (серия MC 300X) в 10 полях зрения, содержащих не менее 100 клеток, при увеличении в 400 раз.

Определяли процент антиген-положительных клеток и интенсивность окраски позитивных клеток по трехбалльной системе от 0 до 3. Реакция оценивалась как слабая (1 балл), когда продукт окрашивался в светло-коричневые тона, умеренная (2 балла) — включения коричневого цвета и выраженная (3 балла) при положительной реакции с темно-коричневым окрашиванием. При отсутствии экспрессии реакция оценивалась как 0.

Индекс экспрессии (ИЭ) вычисляли путем сложения показателей интенсивности окраски клеток в баллах (i), умноженных на процент позитивных клеток $P(i)$, с последующим делением результата на 100:

$$\text{ИЭ} = \sum P(i) i/100,$$

где i — интенсивность окрашивания в баллах (от 0 до 3);

$P(i)$ — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Все морфологические методики выполнялись по прописям, изложенным в классических руководствах по гистологической технике [67, 92, 112].

Для изучения структурных компонентов внеплацентарных оболочек на ультраструктурном уровне использовали трансмиссионный электронный микроскоп («ЭВМ-100АК», Россия).

Математическая обработка

Статистическая обработка результатов исследований проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. Показатели оценивали независимыми выборками непараметрических критериев U Mann — Whitney, Kolmogorov — Smirnov, Wald — Wolfowitz. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Учитывая характер распределения, отличный от нормального, описание результатов концентрации гидроксипролина, PIIINP, декорина, кальция, магния, показателей хемилюминесценции представлено в виде медианы — середины распределения изучаемого признака и интерквартильного интервала $Me [Q_{25}; Q_{75}]$.

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных лицензионных программ Statistica 6.0 Stat Soft. Для оценки диагностических и прогностических методов исследования с помощью программы Med Calc v. 7.4.4.1. Проведён ROC-анализ с определением AUC (Area Under the ROC-curve), чувствительности (Ч), специфичности (СП).

Для оценки факторов риска рассчитывался относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

Методы и количество исследований отражены в таблице 1.

Таблица 1 — Методы и количество исследований

Методы исследования	Группы обследованных				Всего
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	сравнения (n = 50)	основные		
			I (n = 50)	II (n = 50)	
Клинические	33	50	50	50	183
Биохимические анализы крови:					
PШNP	18	21	22	22	83
гидроксипролин	22	22	22	22	88
декорин	22	22	22	22	88
магний	52	77	91	81	301
кальций	23	35	43	38	139
ММП-9	10	22	20	13	65
индуцированная хемилюминесценция	13	26	30	29	98
Морфологическое исследование внеплацентарных оболочек последа	10	22	11	11	54
Бактериоскопические	33	50	50	50	183
Бактериологические	33	50	50	50	183
Итого:					
1. Клинические	33	50	50	50	183
2. Лабораторные	236	347	361	338	1282
Всего	269	397	411	388	1465

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп

Возраст обследованных колебался от 18 до 43 лет. Средний возраст пациенток I группы составил 30,0 [26; 34] лет, II — 31 [25; 34] год, контрольной группы — 26 [24; 30], группы сравнения — 28 [23; 34] лет ($p_{к-I} = 0,028$; $p_{к-II} = 0,016$; $p_{к-I,II} = 0,010$). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациентки всех обследованных групп преимущественно находились в активном репродуктивном возрасте (табл. 2).

Таблица 2 — Возраст матерей к моменту родов

Показатель		Группы обследуемых женщин				
		без нДСТ		с нДСТ		
		контрольная (n = 33)	сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	все (n = 100)
Число пациенток, абс. (%)	18–28 лет	20 (60,6)	26 (52,0)	21 (42,0)	22 (44,0)	43 (43,0)
	29–35 лет	11 (33,3)	12 (24,0)	20 (40,0)	22 (44,0)	42 (42,0)
	36 лет и старше	2 (6,06)	12 (24,0)	9 (18,0)	6 (12,0)	15 (15,0)
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]		26 [24; 30]	28 [23; 34]	30 [26; 34] $p_{к-I} = 0,028$	31 [25; 34] $p_{к-II} = 0,016$	30 [25,5; 34] $p_{к-I,II} = 0,010$

Примечание: $p_{к-I}$ — коэффициент достоверности разности результатов контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — коэффициент достоверности разности результатов контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — коэффициент достоверности разности результатов контрольной и I, II групп.

Структура и уровень перенесенной и имеющей место на момент обследования экстрагенитальной патологии представлены в табл. 3.

Таблица 3 — Структура и уровень перенесенной и имеющей место на момент обследования экстрагенитальной патологии у женщин (по МКБ-Х), абс. (%)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (в анамнезе)					
Коревая краснуха	20 (60,6)	25 (50,0)	25 (50,0)	37 (74,0) $p_{гр.ср-II} = 0,015$ $p_{I-II} = 0,015$	62 (62,0)
Ветряная оспа	21 (63,6)	35 (70,0)	36 (72,0)	41 (82,0)	77 (77,0)
Паротит	3 (9,09)	3 (6,0)	8 (16,0)	6 (12,0)	14 (14,0)
Сифилис	0	1 (2,0)	0	1 (2,0)	1 (1,0)
Гепатит А	0	7 (14,0) $p_{к-гр.ср} = 0,027$	1 (2,0) $p_{гр.ср-I} = 0,029$	1 (2,0) $p_{гр.ср-II} = 0,029$	2 (2,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,004$
Класс II. Новообразования					
Гемангиома	0	0	0	3 (6,0)	3 (3,0)
Кисты почек	0	0	1 (2,0)	2 (4,0)	3 (3,0)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Невус	7 (21,2)	17 (34,0)	50 (100,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	50 (100,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	100 (100,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 25,22 95% ДИ 3,683–172,7 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 29,02 95% ДИ 4,202–200,4
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов					
Хроническая железодефицитная анемия	2 (6,06)	7 (14,0)	9 (18,0)	6 (12,0)	15 (15,0)
Класс IV. Болезни эндокринной системы					
Болезни щитовидной железы	2 (6,06)	1 (2,0)	7 (14,0) $p_{гр.ср-I} = 0,030$	11 (22,0) $p_{к-II} = 0,046$ $p_{гр.ср-II} = 0,002$	18 (18,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$
Ожирение	3 (9,09)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	6 (12,0)
Класс VI. Болезни нервной системы					
Энцефалопатия	0	0	0	1 (2,0)	1 (1,0)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс VII. Болезни глаз					
Миопия	3 (9,09)	5 (10,0)	37 (74,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	24 (48,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$ $p_{I-II} = 0,009$ $OR_{I-II} 1,82$ 95% ДИ 1,117–2,963	61 (61,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $OR_{к-I,II} 1,686$ 95% ДИ 1,362–2,089 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
Астигматизм	1 (3,03)	1 (2,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	8 (8,0)
Дальнозоркость	0	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Класс VIII. Болезни уха					
Отит (в анамнезе)	3 (9,09)	4 (8,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	10 (10,0)
Класс IX. Болезни системы кровообращения					
Пороки сердца	1 (3,03)	1 (2,0)	7 (14,0) $p_{гр.ср-I} = 0,028$	6 (12,0)	13 (13,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,021$
Гипертоническая болезнь	1 (3,03)	1 (2,0)	2 (4,0)	5 (10,0)	7 (7,0)
Хроническая сердечная недостаточность	0	0	0	3 (6,0)	3 (3,0)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Нарушения проводимости	1 (3,03)	1 (2,0)	22 (44,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	10 (20,0) $p_{к-II} = 0,021$ $p_{гр.ср-II} = 0,004$ $p_{I-II} = 0,009$ ОР _{I-II} 1,67 95% ДИ 1,156–2,412	32 (32,0) $p_{к-I,II} = 0,001$ ОР _{к-I,II} = 1,426 95% ДИ 1,231–1,652 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$}
Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу	1 (3,03)	2 (4,0)	20 (40,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	17 (34,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	37 (37,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
Вегетососудистая дистония по гипертоническому типу	1 (3,03)	2 (4,0)	5 (10,0)	12 (24,0) $p_{к-II} = 0,016$ $p_{гр.ср-II} = 0,006$	17 (17,0) $p_{к-I,II} = 0,031$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,035$
Вегетососудистая дистония по смешанному типу	1 (3,03)	2 (4,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	8 (8,0)
Кардиомиопатия	0	0	0	1 (2,0)	1 (1,0)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2 (6,06)	4 (8,0)	17 (34,0) $p_{к-I} = 0,005$ $p_{гр.ср-I} = 0,003$	21 (42,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	38 (38,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,425 95% ДИ 1,214–1,673 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
Класс Х. Болезни органов дыхания (в анамнезе)					
Острый вазомоторный или аллергический ринит	1 (3,03)	0	9 (18,0) $p_{к-I} = 0,044$ $p_{гр.ср-I} = 0,002$	8 (16,0) $p_{гр.ср-II} = 0,004$	17 (17,0) $p_{к-I,II} = 0,044$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,002$
Острый синусит	0	2 (4,0)	7 (14,0) $p_{к-I} = 0,027$	2 (4,0)	9 (9,0)
Острый фарингит	0	2 (4,0)	6 (12,0) $p_{к-I} = 0,042$	2 (4,0)	8 (8,0)
Хронический тонзиллит	1 (3,03)	7 (14,0)	27 (54,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	25 (50,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	52 (52,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,632 95% ДИ 1,362–1,963 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Острый ларингит	0	2 (4,0)	2 (4,0)	0	2 (2,0)
Острый трахеит	2 (6,06)	2 (4,0)	3 (6,0)	8 (16,0)	11 (11,0)
Пневмония	0	2 (4,0)	6 (12,0) $p_{к-I} = 0,039$	5 (10,0)	11 (11,0)
Острый бронхит	4 (12,1)	4 (8,0)	13 (26,0) $p_{гр.ср-I} = 0,019$	10 (20,0)	23 (23,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,026$
Бронхиальная астма (на момент обследования)	0	1 (2,0)	2 (4,0)	0	2 (2,0)
Класс XI. Болезни органов пищеварения					
Нарушение развития и прорезывания зубов	0	0	3 (6,0)	3 (6,0)	6 (6,0)
Кариес зубов	5 (15,15)	7 (14,0)	41 (82,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	27 (54,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$ $p_{I-II} = 0,005$ $OR_{I-II} = 2,144$ 95% ДИ 1,193–3,894	68 (68,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $OR_{к-I,II} 1,747$ 95% ДИ 1,367–2,231 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Язва желудка	1 (3,03)	1 (2,0)	7 (14,0) $p_{гр.ср-I} = 0,028$	6 (12,0)	13 (13,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,041$
Дискинезия кишечника	0	0	3 (6,0)	2 (4,0)	5 (5,0)
Гастрит	5 (15,15)	5 (10,0)	23 (46) $p_{к-I} = 0,006$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	10 (20,0) $p_{I-II} = 0,010$ $OR_{I-II} = 1,73$ 95% ДИ 1,197–2,499	33 (33,0) $p_{к-I,II} = 0,037$ $OR_{к-I,II} = 1,231$ 95% ДИ 1,029–1,473 $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$
Желчнокаменная болезнь	1 (3,03)	1 (2,0)	9 (18,0) $p_{к-I} = 0,035$ $p_{гр.ср-I} = 0,014$	6 (12,0)	15 (15,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,019$
Панкреатит	0	1 (2,0)	0	1 (2,0)	1 (2,0)
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки					
Фурункулёз	0	2 (4,0)	0	0	0
Крапивница	4 (12,12)	7 (14,0)	19 (38,0) $p_{к-I} = 0,017$ $p_{гр.ср-I} = 0,011$	11 (22,0)	30 (30,0) $p_{к-I,II} = 0,031$

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани					
Артрозы	0	0	2 (4,0)	0	2 (2,0)
Деформации пальцев рук и ног	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Подвывих коленного сустава	0	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Гипермобильность суставов	1 (3,03)	1 (2,0)	10 (20,0) $p_{к-I} = 0,042$ $p_{гр.ср-I} = 0,007$	9 (18,0) $p_{к-II} = 0,035$ $p_{гр.ср-II} = 0,014$	19 (19,0) $p_{к-I,II} = 0,040$ $OR_{к-I,II} 1,325$ 95% ДИ 1,137–1,545 $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$
Сколиоз	1 (3,03)	1 (2,0)	43 (86,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	42 (84,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	85 (85,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $OR_{к-I,II} 3,097$ 95% ДИ 2,039–4,705 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
Остеохондроз позвоночника	1 (3,03)	1 (2,0)	16 (32,0) $p_{к-I} = 0,001$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	3 (6,0) $p_{I-II} = 0,002$ $OR_{I-II} 2,006$ 95% ДИ 1,454–2,767	19 (19,0) $p_{к-I,II} = 0,040$ $OR_{к-I,II} 1,325$ 95% ДИ 1,137–1,545 $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Поражения межпозвоночных дисков (грыжи, протрузии)	0	1 (2,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	8 (8,0)
Остеопороз	0	0	0	2 (4,0)	2 (1,0)
Симфизит	1 (3,03)	1 (2,0)	13 (26,0) $p_{к-I} = 0,008$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	2 (4,0) $p_{I-II} = 0,004$ ОР _{I-II} 1,991 95% ДИ 1,456–2,723	15 (15,0) $p_{к-I,II} = 0,005$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,019$
Кососмещённый таз	1 (3,03)	1 (2,0)	43 (86,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 5,584 95% ДИ 2,845–10,96 $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 7,958 95% ДИ 3,971–15,95	42 (84,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 5,006 95% ДИ 2,684–9,337 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 7,081 95% ДИ 3,715–13,5	85 (85,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 3,097 95% ДИ 2,039–4,705 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 4,283 95% ДИ 2,746–6,68

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс XV. Болезни мочеполовой системы					
Гестационный пиелонефрит и/или обострение хронического пиелонефрита	2 (6,06)	22 (44,0) $p_{к-гр.сп} = 0,000$ ОР _{к-гр.сп} 1,932 95% ДИ 1,439–2,593	16 (32,0) $p_{к-I} = 0,008$ ОР _{к-I} 1,699 95% ДИ 1,279–2,257	12 (24,0) $p_{к-II} = 0,029$ ОР _{к-II} 1,556 95% ДИ 1,151–2,105 $p_{гр.сп-II} = 0,028$ ОР _{гр.сп-II} 1,525 95% ДИ 1,048–2,219	28 (28,0) $p_{к-I,II} = 0,011$ ОР _{к-I,II} 1,335 95% ДИ 1,139–1,565 $p_{гр.сп-I,II} = 0,039$ ОР _{гр.сп-I,II} 1,571 95% ДИ 1,009–2,448
Мочекаменная болезнь	1 (3,03)	2 (4,0)	2 (4,0)	4 (8,0)	6 (6,0)
Цистит (в анамнезе)	2 (6,06)	5 (10,0)	7 (14,0)	5 (10,0)	12 (12,0)
Нефроптоз	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Пиелозктазия	1 (3,03)	1 (2,0)	7 (14,0)	1 (2,0) $p_{I-II} = 0,030$ ОР _{I-II} 1,872 95% ДИ 1,331–2,632	8 (8,0)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс XVII. Врождённые аномалии (пороки развития, деформации и хромосомные нарушения)					
Малые аномалии развития сердца (дополнительные хорды, трабекулы)	1 (3,03)	1 (2,0)	8 (16,0) $p_{гр.ср-I} = 0,029$	7 (14,0) $p_{гр.ср-II} = 0,028$	15 (15,0) $p_{к-I,II} = 0,041$ ОР _{к-I,II} 1,29 95% ДИ 1,09–1,527 $p_{гр.ср-I,II} = 0,019$
Искривление носовой перегородки	0	0	3 (6,0)	3 (6,0)	6 (6,0)
Готическое нёбо	1 (3,03)	1 (2,0)	10 (20,0) $p_{к-I} = 0,041$ $p_{гр.ср-I} = 0,007$	9 (18,0) $p_{к-II} = 0,035$ $p_{гр.ср-II} = 0,013$	19 (19,0) $p_{к-I,II} = 0,040$ ОР _{к-I,II} 1,325 95% ДИ 1,137–1,545 $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$
Неправильный прикус	1 (3,03)	1 (2,0)	17 (34,0) $p_{к-I} = 0,001$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	13 (26,0) $p_{к-II} = 0,008$ $p_{гр.ср-II} = 0,001$	30 (30,0) $p_{к-I,II} = 0,001$ ОР _{к-I,II} 1,41 95% ДИ 1,218–1,632 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Пороки развития желчного пузыря, протоков и печени	0	1 (2,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	7 (7,0)
Врождённая дисплазия тазобедренных суставов	0	0	0	1 (2,0)	1 (1,0)
Плоскостопие	1 (3,03)	2 (4,0)	21 (42,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	17 (34,0) $p_{к-II} = 0,001$ $p_{гр.ср-II} = 0,001$	38 (38,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $OR_{к-I,II} 1,477$ 95% ДИ 1,267–1,723 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
Впалая грудь	1 (3,03)	1 (2,0)	7 (14,0) $p_{гр.ср-I} = 0,030$	6 (12,0)	13 (13,0)
Деформация ушных раковин	0	1 (2,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	9 (9,0)
Удвоение почек	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)

Классификация болезней по МКБ-Х	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Нет экстрагенитальных заболеваний	20 (60,6)	25 (50,0)	0 $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	0 $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	0 $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
≥4 экстрагенитальных заболеваний	0	0	50 (100,0) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	50 (100,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	100 (100,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Клинико-anamнестическое обследование наблюдаемых (см. табл. 3) показало, что болезни и проблемы, связанные со здоровьем, у женщин с нДСТ встречались часто.

Новообразования — невусы (II класс) — имели место в 100,0% случаев у женщин I и II групп, тогда как в группе контроля они имелись лишь у 21,21% обследованных ($p_{к-I,II} = 0,000$), в группе сравнения — у 34,0% ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Миопией (класс VII) достоверно чаще страдали пациентки I и II групп (74,0 и 48,0% соответственно) по сравнению с группой контроля — 9,09% и сравнения — 10,0% ($p_{к-I} = 0,000$; $p_{к-II} = 0,000$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Пороки сердца были диагностированы у 13,0% пациенток с нДСТ, в контрольной группе и группе сравнения у 3,03 и 2,0% соответственно ($p_{гр.ср-I,II} = 0,021$). Нарушения сердечного ритма (синдром Wolff — Parkinson — White (WPW)), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, экстрасистолия) достоверно чаще имели место у женщин I (44,0%) и II групп (20,0%) по сравнению с контрольной и группой сравнения, где указанная патология встречалась в 3,03 и 2,0% случаев соответственно ($p_{к-I} = 0,000$; $p_{гр.ср-I} = 0,000$; $p_{к-II} = 0,021$; $p_{гр.ср-II} = 0,004$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу встречалась у 37,0% женщин с нДСТ, по гипертоническому — у 17,0%, что было достоверно выше, чем у пациенток без нДСТ ($p_{к-I,II} = 0,000$, $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Варикозное расширение вен нижних конечностей также достоверно чаще имелось у пациенток с нДСТ, составляя 34,0% в I группе и 42,0% — во II, тогда как в контрольной группе варикозно расширенные вены имели место в 6,06% случаев, а в группе сравнения — в 8,0% ($p_{к-I} = 0,005$; $p_{гр.ср-I} = 0,003$; $p_{к-II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Болезни органов дыхания (в анамнезе) достоверно чаще встречались у пациенток с нДСТ по сравнению с контролем: острый вазомоторный или аллергический ринит ($p_{к-I,II} = 0,044$), острый тонзиллит ($p_{к-I,II} = 0,000$).

Болезнями органов пищеварения (кариес зубов, гастрит) достоверно чаще страдали обследованные I и II групп ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{к-I,II} = 0,037$ соответственно).

Крапивница (класс болезней XII) достоверно чаще имела место у женщин с нДСТ по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,031$).

У всех пациенток с нДСТ диагностированы болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс болезней XIII). Сколиотической болезнью страдали 85,0% женщин I и II групп, что было достоверно выше, чем в контроле и в группе сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Остеохондроз позвоночника встречался у 19,0% женщин с нДСТ, в контрольной и в группе сравнения указанная патология имела у 3,03 и 2,0% соответственно ($p_{к-I,II} = 0,040$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$). Гипермобильность суставов была диагностирована у 19,0% женщин с нДСТ, что достоверно выше, чем в контроле и в группе сравнения ($p_{к-I,II} = 0,040$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$).

Симфизит при данной беременности был диагностирован у 15,0% женщин с нДСТ ($p_{к-I,II} = 0,005$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,019$).

Кососмещённый таз встречался у 85,0% женщин I и II групп, что было достоверно выше, чем в контроле ($p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 5,584$; 95% ДИ 2,845–10,96; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 7,958$; 95% ДИ 3,981–15,95; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II} 5,006$; 95% ДИ 2,684–9,337; $p_{гр.ср-II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-II} 7,081$; 95% ДИ 3,715–13,5; $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 3,163$; 95% ДИ 2,078–4,815; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$; $OR_{гр.ср-I,II} 4,293$; 95% ДИ 2,746–6,68). Относительный риск развития кососмещённого таза у женщин с нДСТ был в 3,2 выше, чем в контроле, и в 4,3 выше, чем в группе сравнения.

На момент обследования гестационным пиелонефритом и/или обострением хронического пиелонефрита страдали 6,06% женщин контроля и 44,0% группы сравнения. У пациенток с нДСТ хронический пиелонефрит встречался в 28,0% случаев ($p_{к-I} = 0,008$; $p_{к-II} = 0,030$; $p_{гр.ср-II} = 0,030$; $p_{к-I,II} = 0,011$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,039$). Обращает внимание значительный показатель частоты хронической патологии почек у женщин без нДСТ с ПИОВ (группа сравнения), подчёркивая роль инфекции для дородового вскрытия плодного пузыря. Риск развития пиелонефрита у пациенток с нДСТ был в 1,3 выше, чем у женщин контроля ($p_{к-I,II} = 0,011$, $OR_{к-I,II} 1,335$ 95% ДИ 1,139–1,565).

Класс XVII был представлен большим количеством пороков развития, деформаций и хромосомных нарушений. МАРС имели место у 15,0% пациенток с нДСТ, что было достоверно выше этого показателя у женщин без нДСТ ($p_{к-I,II} = 0,041$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,019$). Готическое нёбо, неправильный прикус достоверно чаще имелись у пациенток с нДСТ (готическое нёбо: $p_{к-I,II} = 0,040$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$; неправильный прикус: $p_{к-I,II} = 0,001$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Плоскостопием страдали 38,0% женщин с нДСТ, что достоверно отличалось от показателей контроля и группы сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Четыре и более экстрагенитальных заболевания имели все женщины с нДСТ, тогда как в группе контроля и в группе сравнения таких пациенток не было ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). На момент обследования практически здоровыми были лишь 13 (39,4%) женщин контрольной группы и 25 (50,0%) — группы сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Становление и характер менструальной функции у обследованных представлены в табл. 4. При изучении особенностей менструальной функции у женщин с нДСТ было выяснено, что средний возраст менархе соответствовал общепринятым в популяции нормативам и составлял 13 [13; 14] лет, не отличаясь от показателей контрольной группы — 14 [12; 14].

Средний возраст наступления менархе не отличался между группами и составлял в I группе 13 [13; 14], во II — 13 [13; 14], в группе контроля — 14 [12; 14] лет. Менструальная функция в виде регулярных менструальных циклов продолжительностью от 21 до 35 дней имела у всех женщин группы контроля, тогда как у пациенток с нДСТ (I и II группы) лишь в 87,0% случаев ($p_{к-I,II} = 0,031$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,009$). Альтерменореей страдали 22 женщины с нДСТ (22,0%), в группе контроля и сравнения такой патологии не было ($p_{к-I,II} = 0,004$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Нарушения менструальной функции по типу гиперполименореи имели женщины всех групп, однако достоверно чаще — в группах пациенток с нДСТ ($p_{гр.ср-I,II} = 0,047$). Опсоменорея встречалась у 10,0% женщин с нДСТ и лишь у одной пациентки контрольной группы, в группе сравнения опсоменореи не было ($p_{гр.ср-I,II} = 0,022$).

Таблица 4 — Становление и характер менструальной функции у обследованных, абс. (%)*

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Своевременное становление менструальной функции	32 (96,97)	50 (100,0)	49 (98,0)	50 (100,0)	99 (99,0)
Позднее становление менструальной функции	1 (3,03)	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Средний возраст менархе, лет Me (C _{25%} –C _{75%})	14 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [13; 14]	13 [13; 14]	13 [13; 14]
Менструальный цикл 21–35 дней	33 (100,0)	50 (100,0)	44 (88,0) p _{к-I} = 0,042 p _{гр.ср-I} = 0,013	43 (86,0) p _{к-II} = 0,027 p _{гр.ср-II} = 0,007	87 (87,0) p _{к-I,II} = 0,031 p _{гр.ср-I,II} = 0,009
Альгодисменорея	0	0	14 (28,0) p _{к-I} = 0,001 p _{гр.ср-I} = 0,000	8 (16,0) p _{к-II} = 0,018 p _{гр.ср-II} = 0,004	22 (22,0) p _{к-I,II} = 0,004 p _{гр.ср-I,II} = 0,000
Опсоменорея	1 (3,03)	0	6 (12,0) p _{гр.ср-I} = 0,0131	4 (8,0) p _{гр.ср-II} = 0,044	10 (10,0) p _{гр.ср-I,II} = 0,022
Аменорея	0	1 (2,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	4 (4,0)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Гиперполименорея	3 (9,09)	2 (4,0)	7 (14,0)	8 (16,0) $p_{гр.ср-II} = 0,048$	15(15,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,047$
НМФ (всего)	4 (12,12)	3 (6,0)	20 (40,0) $p_{к-I} = 0,010$ ОР _{к-I} 1,639 95% ДИ 1,204–2,23 $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 2,232 95% ДИ 1,619–3,077	17 (34,0) $p_{к-II} = 0,042$ ОР _{к-II} 1,521 95% ДИ 1,113–2,078 $p_{гр.ср-II} = 0,001$ ОР _{гр.ср-II} 2,061 95% ДИ 1,497–2,837	37(37,0) $p_{к-I,II} = 0,010$ ОР _{к-I,II} 1,318 95% ДИ 1,11–1,564 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,615 95% ДИ 1,344–1,941

* Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа случаев, кроме показателя «Длительность менархе».

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

В целом нарушения менструальной функции достоверно чаще имели место у пациенток с нДСТ по сравнению с группой контроля и сравнения ($p_{к-I} = 0,010$, $OR_{к-I} 1,639$; 95% ДИ 1,204–2,23; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 2,232$; 95% ДИ 1,619–3,077; $p_{к-II} = 0,042$, $OR_{к-II} 1,521$; 95% ДИ 1,113–2,078; $p_{гр.ср-II} = 0,001$, $OR_{гр.ср-II} 2,061$; 95% ДИ 1,497–2,837; $p_{к-I,II} = 0,010$, $OR_{к-I,II} 1,318$; 95% ДИ 1,11–1,564; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,615$; 95% ДИ 1,344–1,971). Риск развития нарушений менструальной функции у пациенток с нДСТ составлял 1,3–1,6.

Анамнез гинекологических заболеваний у пациенток продемонстрирован в табл. 5. Среди гинекологической патологии у обследованных ведущее место занимали воспалительные процессы. Заболевания нижних отделов половых органов (вагинит, эндоцервицит, эктопия шейки матки, бартолинит) перенесли 10,0% женщин I и II групп. В контрольной группе указанной патологией страдали лишь 3 пациентки (9,09%), в группе сравнения этот показатель был значительно выше — 86,0% ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 4,941$; 95% ДИ 2,525–9,669; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 6,665$; 95% ДИ 3,319–13,35; $p_{гр.ср-II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-II} 6,665$; 95% ДИ 3,319–13,35; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 11,24$; 95% ДИ 5,444–23,22).

Воспалительными заболеваниями верхних отделов половых органов (хроническим эндомиометритом, хроническим сальпингоофоритом) страдали 13,0% женщин I и II групп, в контрольной группе — 3 (9,09%), в группе сравнения — 22 (44,0%) ($p_{к-гр.ср} = 0,001$, $OR_{к-гр.ср} 1,823$; 95% ДИ 1,346–2,468; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 2,124$; 95% ДИ 1,509–2,99; $p_{гр.ср-II} = 0,004$, $OR_{гр.ср-II} 1,833$; 95% ДИ 1,28–2,623; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,582$; 95% ДИ 1,712–3,893).

Верифицированные урогенитальные инфекции (хламидиоз, генитальный кандидоз) перенесли 16,0% беременных с нДСТ, 15,15% — контрольной и 36,0% — группы сравнения ($p_{к-гр.ср} = 0,031$, $OR_{к-гр.ср} 1,467$; 95% ДИ 1,066–2,021; $p_{гр.ср-II} = 0,009$, $OR_{гр.ср-II} 1,781$; 95% ДИ 1,255–2,529; $p_{гр.ср-I,II} = 0,012$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,919$; 95% ДИ 1,245–2,959) (табл. 5).

Таким образом, воспалительные и инфекционные заболевания половых органов достоверно чаще встречались у женщин группы сравнения, что послужило у них причиной ПИОВ.

Таблица 5 — Гинекологическая заболеваемость у обследованных женщин в анамнезе, абс. (%)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Воспалительные заболевания нижних отделов половых органов (вагинит, эндоцервицит, эктопия шейки матки, бартолинит)	3 (9,09)	43 (86,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 4,941 ДИ 2,525–9,669	5 (10,0) $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 6,655 ДИ 3,319–13,35	5 (10,0) $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 6,655 ДИ 3,319–13,35	10 (10,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 11,24 ДИ 5,444–23,22
Воспалительные заболевания верхних отделов половых органов (хронический эндомиометрит, хронический сальпингоофорит)	3 (9,09)	22 (44,0) $p_{к-гр.ср} = 0,001$ ОР _{к-гр.ср} 1,823 ДИ 1,346–2,468	5 (10,0) $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 2,124 ДИ 1,509–2,99	8 (16,0) $p_{гр.ср-II} = 0,004$ ОР _{гр.ср-II} 1,833 ДИ 1,28–2,625	13 (13,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 2,582 ДИ 1,712–3,893
Миома матки	1 (3,03)	0	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Эндометриоз	1 (3,03)	0	0	0	0
Бесплодие I	1 (3,03)	10 (20,0) $p_{к-гр.ср} = 0,042$ ОР _{к-гр.ср} 1,659 ДИ 1,254–2,195	6 (12,0)	8 (16,0)	14 (14,0)
Бесплодие II	0	3 (6,0)	2 (4,0)	4 (8,0)	6 (6,0)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Верифицированные урогенитальные инфекции в стадии ремиссии	5 (15,15)	18 (36,0) $p_{к-гр.ср} = 0,032$ ОР _{к-гр.ср} 1,467 ДИ 1,066–2,021	10 (20,0)	6 (12,0) $p_{гр.ср-II} = 0,009$ ОР _{гр.ср-II} 1,781 ДИ 1,255–2,529	16 (16,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,012$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,919 ДИ 1,245–2,959
Хламидиоз	0	3 (6,0)	0	0	0
Генитальный кандидоз	5 (15,15)	15 (30,0)	10 (20,0)	6 (12,0) $p_{гр.ср-II} = 0,045$ ОР _{гр.ср-II} 1,612 ДИ 1,118–2,326	16 (16,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,039$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,645 ДИ 1,041–2,6
Аномалии развития гениталий	0	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Ослабление иммунных реакций, иммунный дефицит имеют место при хронизации воспалительных процессов, это резко снижает качество жизни, нарушает репродуктивное здоровье, включая крайнюю его степень — бесплодие.

Бесплодием страдали 20 (20,0%) женщин с нДСТ, при этом первичное бесплодие встречалось у 14,0% из них. В контрольной группе эта патология была у одной пациентки (3,03%), тогда как в группе сравнения — у 20,0% женщин ($p_{к-гр.ср} = 0,042$, $OR_{к-гр.ср} 1,659$; 95% ДИ 1,254–2,195).

Характер репродуктивной функции у беременных представлен в табл. 6. Анализ акушерского анамнеза у обследованных показал, что беременность была первой у 17,0% женщин с нДСТ, у 42,42% пациенток контрольной и у 18,0% — группы сравнения.

Повторнобеременными в контрольной группе были 57,58% женщин, в группе сравнения — 82,0%, в группах с нДСТ — 83,0%.

Акушерский анамнез был отягощён наличием ранних выкидышей у 21,0% женщин с нДСТ и у 16,0% — в группе сравнения. В контрольной группе ранний выкидыш наблюдался у одной пациентки (3,03%) ($p_{к-I,II} = 0,017$, $OR_{к-I,II} 1,373$; 95% ДИ 1,164–1,573). Поздние выкидыши в анамнезе имели место у 16 (16,0%) женщин с нДСТ и у 3 пациенток группы сравнения, в контрольной группе был один поздний выкидыш ($p_{к-I,II} = 0,037$, $OR_{к-I,II} 1,311$; 95% ДИ 1,112–1,545). ПР в анамнезе произошли у 35 (35,0%) женщин с нДСТ и у 11 (22,0%) — в группе сравнения. В контрольной группе ПР наблюдались у одной пациентки (3,03%) ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,466$; 95% ДИ 1,26–1,706).

Своевременные роды в анамнезе обследованных контрольной группы встречались в 54,55% случаев, в группе сравнения — в 62,0%, в I и II группах — в 47,0%. На повторнобеременных I и II групп приходилось по 1,525 и 1,767 беременностей соответственно, что достоверно не отличалось от числа беременностей на одну пациентку контрольной и группы сравнения (1,53 и 2,073 соответственно) (табл. 6).

Таблица 6 — Характер репродуктивной функции у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Первобеременные женщины	14 (42,42)	9 (18,0) $p_{к-гр.ср} = 0,017$	10 (20,0) $p_{к-I} = 0,033$	7 (14,0) $p_{к-II} = 0,005$	17 (17,0) $p_{к-I,II} = 0,004$
Повторнобеременные женщины	19 (57,58)	41 (82,0) $p_{к-гр.ср} = 0,017$	40 (80,0) $p_{к-I} = 0,033$	43 (86,0) $p_{к-II} = 0,005$	83 (83,0) $p_{к-I,II} = 0,004$
В анамнезе у повторнобеременных					
Своевременные роды	18 (54,55)	31 (62,0)	23 (46,0)	24 (48,0)	47 (47,0)
Преждевременные роды	1 (3,03)	11 (22,0) $p_{к-гр.ср} = 0,025$ ОР _{к-гр.ср} 1,692 ДИ 1,289–2,222	14 (28,0) $p_{к-I} = 0,005$ ОР _{к-I} 1,789 ДИ 1,375–2,328	21 (42,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,041 ДИ 1,541–2,702 $p_{гр.ср-II} = 0,026$ ОР _{гр.ср-II} 1,539 ДИ 1,06–2,234	35 (35,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,466 ДИ 1,26–1,706
Ранние выкидыши	1 (3,03)	8 (16,0)	8 (16,0)	13 (26,0) $p_{к-II} = 0,008$ ОР _{к-II} 1,727 ДИ 1,348–2,289	21 (21,0) $p_{к-I,II} = 0,017$ ОР _{к-I,II} 1,353 ДИ 1,167–1,573

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Поздние выкидыши	1 (3,03)	3 (6,0)	7 (14,0)	9 (18,0) $p_{к-II} = 0,035$ ОР _{к-II} 1,624 ДИ 1,215–2,172	16 (16,0) $p_{к-I,II} = 0,037$ ОР _{к-I,II} 1,311 ДИ 1,112–1,545
Неразвивающаяся беременность	1 (3,03)	7 (14,0)	6 (12,0)	7 (14,0)	13 (13,0)
Артифициальный аборт	6 (18,18)	23 (46,0) $p_{к-гр.ср} = 0,011$	3 (6,0) $P_{гр.ср-I} = 0,000$	2 (4,0) $p_{к-II} = 0,037$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$	5 (5,0) $p_{к-I,II} = 0,020$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$
Эктопическая беременность	1 (3,03)	2 (4,0)	0	0	0 $p_{гр.ср-I,II} = 0,046$
Итого беременностей*	29	85	61	76	137
Среднее число беременностей на 1 женщину*	1,53	2,073	1,525	1,767	1,65

* Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа случаев, кроме показателей «Итого беременностей» и «Среднее число беременностей на 1 женщину».

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

3.2. Клиническое течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Клиническое течение беременности и родов у обследованных отражено в табл. 7. Течение настоящей беременности было осложнённым у всех (100,0%) женщин I и II основных групп, а также у всех (100,0%) пациенток группы сравнения. В контрольной группе осложнения при настоящей беременности встречались у 16 (48,48%) ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 10,62$; 95% ДИ 4,592–24,56; $p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 10,62$; 95% ДИ 4,592–24,56; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II} 10,62$; 95% ДИ 4,592–24,56; $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 20,28$; 95% ДИ 8,596–47,82).

Рвота беременных встречалась у 39,0% женщин с нДСТ, тогда как в группе контроля — у одной пациентки (3,03%), в группе сравнения — у 3 (6,0%) ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,502$; 95% ДИ 1,284–1,757; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,644$; 95% ДИ 1,366–1,979).

Нами установлено, что первые клинические проявления раннего токсикоза отмечались в сроке гестации 4–7 недель. По поводу раннего токсикоза пациентки госпитализировались один-два раза. Беременные предъявляли жалобы на слабость, снижение аппетита, тошноту и рвоту до 7–10 раз в сутки. У некоторых наблюдались тахикардия, головокружение, субфебрильная температура, запоры, снижение диуреза, снижение массы тела от 1,5 до 3,0 кг. На фоне терапии к 13–14-й неделе беременности симптомы токсикоза исчезали или значительно уменьшались.

Угроза прерывания беременности на ранних сроках имела место в группе сравнения, I и II основных группах и составила 32,0 и 55,0% соответственно. В контрольной группе — у одной пациентки ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,702$; 95% ДИ 1,403–2,065). У женщин с нДСТ риск прерывания беременности был в 1,7 раза выше, чем в контроле. В группе сравнения средний срок угрозы раннего прерывания беременности составил $8,3 \pm 0,3$ недели гестации, в I, II основных группах — $6,8 \pm 0,5$ недели. Клиническая картина угрожающего раннего выкидыша характеризовалась болями внизу живота и в пояснице.

Таблица 7 — Осложнения данной беременности у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Рвота беременных	1 (3,03)	3 (6,0)	18 (36,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 1,924 ДИ 1,471–2,517 $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 2,116 ДИ 1,538–2,912	21 (42,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,041 ДИ 1,541–2,702 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 2,293 ДИ 1,659–3,17	39 (39,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,502 ДИ 1,284–1,757 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,644 ДИ 1,366–1,979
Угрожающий ранний выкидыш	1 (3,03)	16 (32,0) $p_{к-гр.ср} = 0,001$ ОР _{к-гр.ср} 1,855 ДИ 1,424–2,415	24 (48,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 2,178 ДИ 1,616–2,936	31 (62,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,651 ДИ 1,843–3,814 $p_{гр.ср-II} = 0,005$ ОР _{гр.ср-II} 1,84 ДИ 1,215–2,785	55 (55,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,702 ДИ 1,403–2,065 $p_{гр.ср-I,II} = 0,012$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,36 ДИ 1,082–1,71

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Угрожающий поздний выкидыш	1 (3,03)	24 (48,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 2,178 ДИ 1,616–2,936	30 (60,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 2,565 ДИ 1,804–3,645	29 (58,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,486 ДИ 1,768–3,495	59 (59,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,775 ДИ 1,443–2,183
Угрожающие преждевременные роды	1 (3,03)	50 (100,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 33,33 ДИ 4,832–229,9	50 (100,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 33,33 ДИ 4,832–229,9	41 (82,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 4,556 ДИ 2,548–8,145 $p_{гр.ср-II} = 0,014$ $p_{I-II} = 0,014$	91 (91,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 4,616 ДИ 2,586–8,24
ИЦН	1 (3,03)	3 (6,0)	11 (22,0) $p_{к-I} = 0,025$ ОР _{к-I} 1,692 ДИ 1,289–2,222 $p_{гр.ср-I} = 0,041$ ОР _{гр.ср-I} 1,733 ДИ 1,21–2,48	19 (38,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 1,961 ДИ 1,494–2,574 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 2,173 ДИ 1,578–2,992	30 (30,0) $p_{к-I,II} = 0,001$ ОР _{к-I,II} 1,424 ДИ 1,229–1,65 $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,519 ДИ 1,265–1,826

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Преэклампсия	0	0	3 (6,0)	5 (10,0)	8 (8,0) p _{гр.ср-I,II} = 0,035 ОР _{гр.ср-I,II} 1,543 ДИ 1,367–1,742
Анемия	5 (15,15)	2 (4,0)	34 (68,0) p _{к-I} = 0,000 ОР _{к-I} 2,397 ДИ 1,593–3,609 p _{гр.ср-I} = 0,000 ОР _{гр.ср-I} 3,778 ДИ 2,453–5,817	42 (84,0) p _{к-II} = 0,000 ОР _{к-II} 4,021 ДИ 2,165–7,468 p _{гр.ср-II} = 0,000 ОР _{гр.ср-II} 6,682 ДИ 3,507–12,73	76 (76,0) p _{к-I,II} = 0,000 ОР _{к-I,II} 2,033 ДИ 1,508–2,741 p _{гр.ср-I,II} = 0,000 ОР _{гр.ср-I,II} 2,923 ДИ 2,104–4,06
Гестационный пиелонефрит и/или обострение хронического пиелонефрита	0	2 (4,0)	4 (8,0)	5 (10,0)	9(9,0)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Хроническая плацентарная недостаточность	1 (3,03)	13 (26,0) $p_{к-гр.ср} = 0,008$ ОР _{к-гр.ср} 1,752 ДИ 1,348–2,289	39 (78,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 3,9 ДИ 2,332–6,522 $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 3,273 ДИ 1,903–5,627	37 (74,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 3,445 ДИ 2,168–5,476 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 2,846 ДИ 1,734–4,672	76 (76,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 2,344 ДИ 1,727–3,182 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 2,17 ДИ 1,571–2,999
Хроническая гипоксия плода	1 (3,03)	8 (16,0)	26 (52,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 2,287 ДИ 1,672–3,128 $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 2,103 ДИ 1,453–3,043	9 (18,0) $p_{к-II} = 0,035$ ОР _{к-II} 1,624 ДИ 1,215–2,172 $p_{I-II} = 0,001$ ОР _{I-II} 2,012 ДИ 1,386–2,921	35 (35,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,466 ДИ 1,26–1,706 $p_{гр.ср-I,II} = 0,022$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,34 ДИ 1,087–1,651

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Задержка роста плода	1 (3,03)	5 (10,0)	14 (28,0) $p_{к-I} = 0,005$ ОР _{к-I} 1,789 ДИ 1,375–2,328 $p_{гр.ср-I} = 0,040$ ОР _{гр.ср-I} 1,658 ДИ 1,154–2,382	25 (50,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,231 ДИ 1,644–3,028 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 2,333 ДИ 1,64–3,32 $p_{I-II} = 0,040$ ОР _{I-II} 1,564 ДИ 1,068–2,291	39 (39,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,502 ДИ 1,284–1,757 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,54 ДИ 1,268–1,871
Несвоевременное излитие около- плодных вод	1 (3,03)	50 (100,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 33,33 ДИ 4,832–229,9	50 (100,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 33,33 ДИ 4,832–229,9	1 (2,0) $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 50,0 ДИ 7,179–348,3 $p_{I-II} = 0,000$ ОР _{I-II} 50,0 ДИ 7,179–348,3	51 (51,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,628 ДИ 1,361–1,947 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 25,25 ДИ 3,59–177,5

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
ОРВИ при беременности	1 (3,03)	18 (36,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 1,924 ДИ 1,471–2,517	8 (16,0) $p_{гр.ср-I} = 0,040$ ОР _{гр.ср-I} 1,601 ДИ 1,111–2,308	6 (12,0) $p_{гр.ср-II} = 0,009$ ОР _{гр.ср-II} 1,781 ДИ 1,255–2,529	14 (14,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,005$ ОР _{гр.ср-I,II} 2,074 ДИ 1,356–3,174
Без осложнений	17 (51,52)	0 $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 10,62 ДИ 4,592–24,56	0 $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 10,62 ДИ 4,592–24,56	0 $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 10,62 ДИ 4,592–24,56	0 $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 20,28 ДИ 8,596–47,82

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Началу прерывания беременности при ретрохориальных и заоболочечных гематомах сопутствовало наличие кровянистых выделений из половых путей. Всем пациенткам с угрожающим или начавшимся ранним выкидышем был назначен утрожестан в суточной дозе 100 мг *per os*. Гемостатическая терапия у обследованных с начавшимся ранним выкидышем включала препарат транексам 750–1000 мг/сут, который вводился под контролем гемостазиограммы и в зависимости от наличия клинической картины: при кровянистых выделениях — до их окончания. Беременные также получали Магне В₆ форте (магния цитрат с пиридоксином) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7–14 дней, а затем по одной таблетке 2 раза в день 7 дней для нормализации маточного тонуса и устранения симптомов тревожности. В первые 2–3 дня терапии прекращались яркие кровянистые выделения, однако в течение длительного времени периодически появлялись мажущие выделения, которые выявлялись при осмотре и проведении ультразвукового скринингового исследования в 11–14 недель.

Угрожающий поздний выкидыш в группе контроля был у одной женщины (3,03%). Угроза прерывания беременности во II триместре возникала у 59,0% пациенток с нДСТ ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,775$; 95% ДИ 1,443–2,183). В группе здоровых пациенток (контрольная группа) угроза ПР имела у одной женщины (3,03%). В группе сравнения угрожающие ПР имели место в 100,0% случаев, так как у всех женщин этой группы имело место инфицирование плодного пузыря и ПИОВ. У 50 (100,0%) пациенток с нДСТ (I основная группа) также имела место угроза ПР на фоне ПИОВ. Угрожающие ПР осложнили беременность 82,0% женщин II группы ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 33,33$; 95% ДИ 4,830–229,9; $p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 33,33$; 95% ДИ 4,830–229,9; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II} 4,556$; 95% ДИ 2,548–8,145; $p_{гр.ср-II} = 0,014$; $p_{I-II} = 0,014$; $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 4,616$; 95% ДИ 2,615–8,327).

Одной из основных причин невынашивания беременности у 30,0% женщин с нДСТ являлась ИЦН. В контрольной группе ИЦН встретилась у одной пациентки (3,03%) ($p_{к-I,II} = 0,001$, $OR_{к-I,II} 1,424$; 95% ДИ 1,229–1,65). Известно,

что преэклампсия занимает 2–3 место в структуре причин материнской смертности и является одной из главных причин ПР и перинатальной гибели ребёнка. По нашим данным, преэклампсия как осложнение второй половины беременности встречалась у 8,0% женщин с нДСТ, тогда как в контрольной группе и группе сравнения указанного осложнения не было ($p_{гр.ср-I,II} = 0,035$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,543$; 95% ДИ 1,367–1,742).

Хроническая плацентарная недостаточность достоверно чаще встречалась у пациенток с нДСТ по сравнению с группой контроля и группой сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 2,344$; 95% ДИ 1,727–3,182; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,17$; 95% ДИ 1,571–2,999). При этом происходило нарушение маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики, транспортной, трофической, эндокринной, метаболической функций плацент, что приводило к хронической гипоксии плода ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,466$; 95% ДИ 1,26–1,706; $p_{гр.ср-I,II} = 0,022$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,34$; 95% ДИ 1,087–1,651) и задержке его роста ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,502$; 95% ДИ 1,284–1,757; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,54$; 95% ДИ 1,268–1,871). ПИОВ у женщин с нДСТ наблюдалось в 51,0% случаев. В группе контроля такая патология встретилась у одной пациентки (3,03%) ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,628$; 95% ДИ 1,361–1,947; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 25,85$; 95% ДИ 3,59–177,5). ОРВИ при беременности перенесли 14,0% женщин с нДСТ. В группе сравнения число болевших составило 36,0% ($p_{гр.ср-I,II} = 0,005$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,074$; 95% ДИ 1,356–3,174), что подчёркивало состояние сниженного иммунитета у беременных с наличием в организме инфекционного начала. Лёгкая степень анемии к III триместру имела место у 76,0% женщин с нДСТ, что достоверно выше, чем этот показатель в контрольной группе ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 2,033$; 95% ДИ 1,508–2,741) и в группе сравнения ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,923$; 95% ДИ 2,104–4,06).

Угрожающие ПР ($p_{I-II} = 0,014$), хроническая гипоксия плода ($p_{I-II} = 0,001$, $OR_{I-II} = 2,012$; 95% ДИ 1,386–2,921), задержка роста плода ($p_{I-II} = 0,040$, $OR_{I-II} = 1,564$; 95% ДИ 1,068–2,291) достоверно чаще встречались в I группе по сравнению со II. Риск развития хронической гипоксии плода при ПИОВ у паци-

енток с нДСТ был в 2,0 раза, риск задержки роста плода — в 1,6 выше, чем у женщин с нДСТ без ПИОВ.

Итак, лишь 51,52% женщин контрольной группы не имели осложнений данной беременности. У всех пациенток основных групп и группы сравнения течение гестационного процесса было осложнённым (см. табл. 7).

Данные по исходам беременностей представлены в табл. 8. Своевременными родами и рождением доношенных детей закончилась беременность у 29% пациенток с нДСТ и у 100,0% женщин контрольной группы ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$, $OR_{к-І,ІІ} 38,32$; 95% ДИ 5,397–272,1). В группе сравнения своевременные роды имели место лишь у двоих пациенток с ПИОВ ($p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,000$, $OR_{гр.ср-І,ІІ} 1,568$; 95% ДИ 1,317–1,866). ПР в сроки гестации 22–27 недель 6 дней завершили беременность у 13,0% пациенток с нДСТ и у 18,0% женщин группы сравнения. В контрольной группе ПР в эти сроки гестации не было ($p_{к-І,ІІ} = 0,031$). В 28–34 недели 6 дней беременности были родоразрешены 34,0% женщин с нДСТ и 56,0% – группы сравнения. ПР в 28–34 недели 6 дней гестации в контрольной группе не было ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,011$). В 35–36 недель 6 дней беременности родили преждевременно 24 (24,0%) пациентки с нДСТ и 11 (22,0%) женщин группы сравнения ($p_{к-гр.ср} = 0,005$; $p_{к-І,ІІ} = 0,002$).

Своевременные роды произошли у 29,0% женщин с нДСТ, при этом основная доля родивших своевременно (89,66%) приходилась на ІІ группу, то есть на пациенток, у которых не было ПИОВ. 48 обследованные группы сравнения родили преждевременно. Все они имели ПИОВ (см. табл. 8).

Осложнения в родах у обследованных продемонстрированы в табл. 9. Одним из осложнений родов явилось дородовое или раннее излитие околоплодных вод: у пациенток группы сравнения и І группы это осложнение встречалось в 100,0% случаев, в контрольной группе — 9,09%, во ІІ — в 40,0% ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$, $OR_{к-І,ІІ} 1,918$; 95% ДИ 1,483–2,481; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,000$, $OR_{гр.ср-І,ІІ} 12,92$; 95% ДИ 1,857–89,84). Относительный риск дородового излития околоплодных вод у пациенток с нДСТ в 1,9 выше, чем у женщин контрольной группы. Достаточно часто имело место нарушение родовой деятельности матки.

Таблица 8 — Исходы беременностей, абс. (%)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Срок гестации на момент осмотра					
Преждевременные роды	0	48 (96,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$	47 (94,0) $p_{к-I} = 0,000$	24 (48,0) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$ $p_{I-II} = 0,000$	71 (71,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$
22–27 недели 6 дн.	0	9 (18,0) $p_{к-гр.ср} = 0,012$	11 (22,0) $p_{к-I} = 0,005$	2 (4,0) $p_{гр.ср-II} = 0,028$ $p_{I-II} = 0,009$	13 (13,0) $p_{к-I,II} = 0,031$
28–34 недели 6 дн.	0	28 (56,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$	27 (54,0) $p_{к-I} = 0,000$	7 (14,0) $p_{к-II} = 0,027$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$ $p_{I-II} = 0,000$	34 (34,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,011$
35–36 недели 6 дн.	0	11 (22,0) $p_{к-гр.ср} = 0,005$	9 (18,0) $p_{к-I} = 0,012$	15 (30,0) $p_{к-II} = 0,001$	24 (24,0) $p_{к-I,II} = 0,002$

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Своевременные роды	33 (100,0)	2 (4,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 46,2 ДИ 6,629–322,0	3 (6,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 44,0 ДИ 6,311–306,7	26 (52,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 13,98 ДИ 2,022–96,68 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 2,786 ДИ 1,978–3,923 $p_{I-II} = 0,000$ ОР _{I-II} 2,652 ДИ 1,872–3,757	29 (29,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 38,32 ДИ 5,397–272,1 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,568 ДИ 1,317–1,866

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Таблица 9 — Осложнения в родах у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Дородовое и раннее излитие околоплодных вод	3 (9,09)	50 (100,0) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 29,25 ДИ 4,249–201,3	50 (100,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 29,25 ДИ 4,249–201,3	20 (40,0) $P_{к-II} = 0,003$ ОР _{к-II} 1,739 ДИ 1,29–2,344 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 22,14 ДИ 3,202–153,1 $p_{I-II} = 0,000$ ОР _{I-II} 22,14 ДИ 3,202–153,1	70 (70,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,918 ДИ 1,483–2,481 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 12,92 ДИ 1,857–89,84
Патологический прелиминарный период	1 (3,03)	1 (2,0)	3 (6,0)	8 (16,0) $p_{гр.ср-II} = 0,029$ ОР _{гр.ср-II} 1,948 ДИ 1,412–2,684	11 (11,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,044$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,432 ДИ 1,159–1,768

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Слабость родовой деятельности	1 (3,03)	1 (2,0)	1 (2,0)	7 (14,0) $p_{гр.ср-II} = 0,028$ $OR_{гр.ср-II} 1,892$ ДИ 1,345–2,663 $p_{I-II} = 0,028$ $OR_{I-II} 1,892$ ДИ 1,345–2,663	8 (8,0)
Дискоординация родовой деятельности	1 (3,03)	0	0	3 (6,0)	3 (3,0)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (3,03)	6 (12,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	8 (8,0)
Клинически узкий таз	0	0	0	3 (6,0)	3 (3,0)
Острая гипоксия	0	4 (8,0)	4 (8,0)	5 (10,0)	9 (9,0)
Неправильное положение плода	0	6 (12,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	7 (7,0)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Аномалии отделения и выделения последа	1 (3,03)	6 (12,0)	1 (2,0)	9 (18,0) $p_{к-II} = 0,038$ $OR_{к-II} 1,602$ ДИ 1,2–2,14 $p_{I-II} = 0,016$ $OR_{I-II} 1,976$ ДИ 1,455–2,683	10 (10,0)
Травмы шейки матки, стенок влагалища, промежности	3 (9,09)	6 (12,0)	9 (18,0)	12 (24,0)	21 (21,0)

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Патологический прелиминарный период у женщин с нДСТ встречался в 11,0% случаев, в группе сравнения данное осложнение имело место у одной женщины ($p_{гр.ср-I,II} = 0,044$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,432$; 95% ДИ 1,159–1,768). Относительный риск развития патологического прелиминария у пациенток с нДСТ был в 1,4 выше, чем у женщин группы сравнения.

Слабость родовой деятельности достоверно чаще имела место у пациенток II группы относительно группы сравнения ($p_{гр.ср-I,II} = 0,028$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,892$; 95% ДИ 1,345–2,663).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты встречалась у 8,0% пациенток с нДСТ, в контрольной группе — у 1 женщины (3,03%), различие недостоверно.

Клиническое несоответствие головки плода и таза матери было диагностировано лишь у 3 (6,0%) женщин II группы.

Острая интранатальная гипоксия плода встречалась в группе сравнения в 8,0% случаев, в контрольной группе острой гипоксии не было, в I она имела место в 8,0%, во II — в 10,0% случаев.

Разгибательные вставления головки, тазовое предлежание, поперечное положение встречались у 7,0% женщин с нДСТ и у 12,0% — в группе сравнения. В контрольной группе такой патологии не было.

Аномалии отделения и выделения последа наблюдались у 10,0% пациенток с нДСТ, в группе контроля — в 3,03%, в группе сравнения — в 12,0% случаев ($p_{к-II} = 0,038$, $OR_{к-II} 1,802$; 95% ДИ 1,2–2,14; $p_{I-II} = 0,016$, $OR_{I-II} 1,976$; 95% ДИ 1,455–2,683).

Травмы шейки матки, стенок влагалища, промежности имела 21 пациентка с нДСТ (21,0%), 3 (9,09%) женщины контрольной группы и 6 (12,0%) — группы сравнения без достоверных различий между группами.

Таким образом, осложнения в родах у пациенток с нДСТ встречались в 6,04 раза чаще, чем в контрольной группе.

Слабость родовой деятельности развивалась в 1,9 раза чаще у женщин с нДСТ при отсутствии излития вод ($p_{I-II} = 0,028$, $OR_{I-II} 1,892$; 95% ДИ 1,345–

2,663) по сравнению с пациентками, у которых воды отошли преждевременно. Относительный риск аномалии отделения и выделения последа был в 2 раза выше у пациенток без ПИОВ по сравнению с беременными, страдавшими нДСТ и ПИОВ ($p_{I-II} = 0,016$, $OR_{I-II} 1,976$; 95% ДИ 1,455–2,683).

Показания к оперативному родоразрешению показаны в табл. 10. Показаниями к плановому оперативному родоразрешению у женщин с нДСТ являлся рубец на матке (у 4 пациенток — 4,0%), миопия высокой степени (у 3 — 3,0%), хроническая плацентарная недостаточность (у 9 — 9,0%) в сочетании с задержкой роста плода, неправильное положение плода (у 2 — 2,0%). Достоверно отличалось количество выполненных операций у пациенток II основной группы по сравнению с контролем ($p_{к-II} = 0,029$, $OR_{к-II} 1,556$; 95% ДИ 1,151–2,105). Относительный риск планового оперативного родоразрешения у женщин с нДСТ без ПИОВ был в 1,6 раза выше, чем в контроле. Экстренное родоразрешение путём кесарева сечения было выполнено 20 (20,0%) пациенткам с нДСТ по поводу слабости родовой деятельности (2,0%), острой интранатальной гипоксии плода (9,0%), клинически узкого таза (3,0%), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (8,0%). В контрольной группе экстренных операций кесарева сечения не было. Относительный риск экстренного оперативного родоразрешения путём кесарева сечения был в 1,4 раза выше у женщин с нДСТ по сравнению с контролем ($p_{к-I,II} = 0,004$, $OR_{к-I,II} 1,413$; 95% ДИ 1,255–1,59). Кесарево сечение, как в плановом, так и в экстренном порядке, производилось в нижнем сегменте матки поперечным разрезом. Рана на матке восстанавливалась непрерывным викриловым швом. Для обезболивания операций производилась эпидуральная анестезия.

В послеродовом периоде гнойно-септические осложнения (послеродовой эндомиометрит) в I группе отмечались у 6 (12,0%) женщин, в группе сравнения — у 6 (12,0%), во II группе и группе контроля гнойно-септических осложнений не было. Разница статистически недостоверна.

Итак, анамнез, клиническое течение беременности и родов у пациенток с нДСТ отличались от течения беременности и родов у женщин без нДСТ.

Таблица 10 — Показание к оперативному родоразрешению

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без НДСТ		с НДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Плановые показания					
Рубец на матке	2 (6,06)	0	0	4 (8,0)	4 (4,0)
Миопия высокой степени	0	0	1 (2,0)	2 (4,0)	3 (3,0)
Хроническая плацентарная недостаточность в сочетании с задержкой роста плода	0	4 (8,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	9 (9,0)
Неправильное положение плода	0	0	0	2 (4,0)	2 (2,0)
Всего	2 (6,06)	4 (8,0)	6 (12,0)	12 (24,0) $p_{к-II} = 0,029$ $OR_{к-II} 1,556$ ДИ 1,151–2,105 $p_{гр.ср-II} = 0,027$ $OR_{гр.ср-II} 1,658$ ДИ 1,148–2,395	18 (18,0)

Показатель	Группы обследованных женщин				
	без нДСТ		с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 50)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Экстренные показания					
Слабость родовой деятельности	0	0	0	2 (4,0)	2 (2,0)
Острая интранатальная гипоксия плода	0	4 (8,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	9 (9,0)
Клинически узкий таз	0	0	0	3 (6,0)	3 (3,0)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (3,03)	6 (12,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	8 (8,0)
Всего	0	10 (20,0) $p_{к-гр.ср} = 0,008$ ОР _{к-гр.ср} 1,825 ДИ 1,482–2,248	10 (20,0) $p_{к-I} = 0,008$ ОР _{к-I} 1,825 ДИ 1,482–2,248	10 (20,0) $p_{к-II} = 0,008$ ОР _{к-II} 1,825 ДИ 1,482–2,248	20 (20,0) $p_{к-I,II} = 0,004$ ОР _{к-I,II} 1,413 ДИ 1,255–1,59
Итого	2 (6,06)	14 (28,0) $p_{к-гр.ср} = 0,022$ ОР _{к-гр.ср} 1,628 ДИ 1,219–2,175	16 (32,0) $p_{к-I} = 0,008$ ОР _{к-I} 1,699 ДИ 1,279–2,257	22 (44,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 1,932 ДИ 1,439–2,593	38 (38,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,425 ДИ 1,214–1,673

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

3.3. Состояние новорождённых у обследованных женщин

Всего родилось 183 ребёнка (соответственно по группам: в контрольной — 33, в группе сравнения — 50, в I основной группе — 50, во II — 50). Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 25 до 40 недель.

В контрольной группе 33 новорождённых были доношенными, в группе сравнения — двое, недоношенными — 48 детей, из них 7 родились мертвыми с глубокой недоношенностью и массой тела 489,5 [468,5; 491,0] г.

В I основной группе 3 ребёнка родились в срок, 47 детей были недоношенными, во II — родилось 50 детей, из них преждевременно — 24.

Средняя масса тела доношенных новорождённых в I группе составила 2670,0 [2600,0; 3200,0] г, во II — 3055,0 [2900,0; 3300,0] г, в контроле — 3360,0 [3275,0; 3450,0] г, в группе сравнения — 3030,0 [2410,0; 3650,0] г. Различия в массе тела доношенных новорождённых были достоверными между I и контрольной, II и контрольной группами ($p_{к-I} = 0,010$; $p_{к-II} = 0,001$) (табл. 11).

При сравнении массы тела недоношенных детей весовой категории 450,0–999,0 г выявлено достоверное снижение массы тела у новорождённых группы сравнения по отношению к массе тела детей I группы ($p_{гр.ср-I} = 0,006$); 1500,0–1999,0 г — достоверно меньше весили дети группы сравнения по отношению ко II группе ($p_{гр.ср-II} = 0,005$). В группе сравнения масса тела от 2000,0 до 2499,0 г была достоверно меньше, чем в I и II группах ($p_{гр.ср-I} = 0,048$; $p_{гр.ср-II} = 0,016$).

Пре- и интранатальные факторы риска и наличие антенатальных осложнений в течение беременности, в родах оказывали влияние на состояние новорождённых (табл. 12).

Анализ состояния новорождённых выявил статистически значимые различия между группами исследованных детей по частоте перинатальной патологии (табл. 12).

Таблица 11 — Масса тела и рост родившихся детей

Показатель		Группы обследованных детей			
		без нДСТ		с нДСТ	
		контрольная	группа сравнения	I	II
Доношенные дети					
Число детей, абс.		33	2	3	26
Масса, г	Me	3360,0	3030,0	2670,0 $p_{к-I} = 0,010$	3055,0 $p_{к-II} = 0,001$
	Q ₂₅ -Q ₇₅	3275,0-3450,0	2410,0-3650,0	2600,0-3200,0	2900,0-3300,0
Рост, см	Me	54,0	51,5 $p_{к-гр.ср} = 0,012$	50,0 $p_{к-I} = 0,003$	51,0 $p_{к-II} = 0,000$
	Q ₂₅ -Q ₇₅	53,0-54,0	51,0-52,0	48,0-51,0	50,0-52,0
Недоношенные дети					
Дети массой 450,0-999,0 г					
Масса, г	Me	–	489,5	690,0 $p_{гр.ср-I} = 0,006$	912,5
	Q ₂₅ -Q ₇₅	–	468,5-491,0	606,0-950,0	900,0-925,0
Число детей, абс.		0	8	11	2
Дети массой 1000,0-1499,0 г					
Масса, г	Me	–	1400,0	1470,0	1487,0
	Q ₂₅ -Q ₇₅	–	1235,0-1482,5	1400,0-1482,0	1484,0-1490,0
Число детей, абс.		0	8	5	2

Показатель		Группы обследованных детей			
		без НДСТ		с НДСТ	
		контрольная	группа сравнения	I	II
Дети массой 1500,0–1999,0 г					
Масса, г	Me	–	1790,0	1950,0	1919,5 $r_{гр.ср-II} = 0,005$
	Q ₂₅ –Q ₇₅	–	1740,0–1859,0	1725,5–1965,0	1892,0–1970,0
Число детей, абс.		0	13	8	10
Дети массой 2000,0–2499,0 г					
Масса, г	Me	–	2050,0	2150,0 $r_{гр.ср-I} = 0,048$	2197,5 $r_{гр.ср-II} = 0,016$
	Q ₂₅ –Q ₇₅	–	2000,0–2150,0	2050,0–2300,0	2080,0–2320,0
Число детей, абс.		0	19	23	10

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $r_{к-I}$ — контрольной и I группы; $r_{к-II}$ — контрольной и II группы; $r_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $r_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $r_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $r_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; r_{I-II} — I и II групп.

Таблица 12 — Перинатальная патология детей в раннем неонатальном периоде, абс. (%)

Показатель	Группы обследованных детей				
	без нДСТ			основные с нДСТ	
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 43)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс II. Новообразования					
Гемангиома (Д.18)	0	1 (2,33)	0	2 (4,0)	2 (2,0)
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов					
Анемия (Д.50)	1 (3,03)	3 (6,98)	8 (16,0)	7 (14,0)	15 (15,0)
Класс VI. Болезни нервной системы:					
Перинатальные поражения центральной нервной системы (G.96.9)	1 (3,03)	35 (81,4) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 4,983 ДИ 2,669–9,03	41 (82,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 4,556 ДИ 2,548–8,145	20 (40,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,0 ДИ 1,518–2,636 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 3,023 ДИ 1,582–5,774 $p_{I-II} = 0,000$ ОР _{I-II} 2,913 ДИ 1,6–5,303	61 (61,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,816 ДИ 1,465–2,252 $p_{гр.ср-I,II} = 0,025$ ОР _{гр.ср-I,II} = 2,142 ДИ 1,081–4,246}
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани					
Кривошея (М.43.6)	0	0	2 (4,0)	2 (4,0)	4 (4,0)

Показатель	Группы обследованных детей				
	без нДСТ		основные с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 43)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде					
Асфиксия при рождении (P21)	1 (3,03)	29 (67,44) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 3,245 ДИ 2,082–5,059	31 (62,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 2,651 ДИ 1,843–3,814	18 (36,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 1,924 ДИ 1,471–2,517 $p_{гр.ср-II} = 0,005$ ОР _{гр.ср-II} 2,027 ДИ 1,24–3,314 $p_{I-II} = 0,016$ ОР _{I-II} 1,698 ДИ 1,121–2,572	49 (49,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,614 ДИ 1,353–1,926 $p_{гр.ср-I,II} = 0,032$
Тяжелая асфиксия (≤ 3 балла по шкале Апгар)	1 (3,03)	2 (4,65)	6 (12,0)	2 (4,0)	8 (8,0)
Умеренная асфиксия (4–6 баллов по шкале Апгар)	1 (3,03)	27 (62,79) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 2,953 ДИ 1,963–4,443	25 (50,0) $p_{к-I} = 0,000$ ОР _{к-I} 2,231 ДИ 1,644–3,028	16 (32,0) $p_{к-II} = 0,001$ ОР _{к-II} 1,855 ДИ 1,424–2,415 $p_{гр.ср-II} = 0,006$ ОР _{гр.ср-II} 1,962 ДИ 1,233–3,124	41 (41,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,522 ДИ 1,297–1,786 $p_{гр.ср-I,II} = 0,027$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,861 ДИ 1,102–3,143

Показатель	Группы обследованных детей				
	без нДСТ		основные с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 43)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
«Маловесный» для гестационного возраста (P05.0)	1 (3,03)	5 (11,63)	14 (28,0) $p_{к-I} = 0,005$ ОР _{к-I} 1,789 ДИ 1,375–2,328 $p_{гр.ср-I} = 0,044$ ОР _{гр.ср-I} 1,515 ДИ 1,061–2,163	25 (50,0) $p_{к-II} = 0,000$ ОР _{к-II} 2,31 ДИ 1,644–3,028 $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 2,1 ДИ 1,489–2,962 $p_{I-II} = 0,040$ ОР _{I-II} 1,564 ДИ 1,068–2,291	39 (39,0) $p_{к-I,II} = 0,000$ ОР _{к-I,II} 1,502 ДИ 1,284–1,757 $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$ ОР _{гр.ср-I,II} 1,439 ДИ 1,192–1,736
Врождённая пневмония (P23)	1 (3,03)	34 (79,07) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 4,533 ДИ 2,534–8,112	1 (2,0) $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 6,368 ДИ 3,481–11,65	1 (2,0) $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 6,368 ДИ 3,481–11,65	2 (2,0) $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 11,44 ДИ 6,088–21,49
Кардиопатия (P.29)	1 (3,03)	5 (11,63)	8 (16,0)	7 (14,0)	15 (15,0) $p_{к-I,II} = 0,049$ ОР _{к-I,II} 1,301 ДИ 1,099–1,541
Врождённый конъюнктивит (P39.1)	1 (3,03)	4 (9,3)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Некротизирующий энтероколит (P77)	1 (3,03)	3 (6,98)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)

Показатель	Группы обследованных детей				
	без нДСТ		основные с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 43)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Дыхательное расстройство у новорождённого (дистресс) (P22)	1 (3,03)	34 (79,07) $p_{к-гр.ср} = 0,000$ ОР _{к-гр.ср} 4,533 ДИ 2,534–8,112	14 (28,0) $p_{к-I} = 0,005$ ОР _{к-I} 1,789 ДИ 1,375–2,328 $p_{гр.ср-I} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I} 3,542 ДИ 1,921–6,53	4 (8,0) $p_{гр.ср-II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-II} 5,468 ДИ 2,979–10,04 $p_{I-II} = 0,017$ ОР _{I-II} 1,772 ДИ 1,251–2,508	18 (18,0) $p_{к-I,II} = 0,042$ ОР _{к-I,II} 1,329 ДИ 1,135–1,555 $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$ ОР _{гр.ср-I,II} 6,611 ДИ 3,448–12,68
Неонатальная желтуха (P59)	2 (6,06)	4 (9,3)	11 (22,0) $p_{к-I} = 0,046$ ОР _{к-I} 1,519 ДИ 1,112–2,075	5 (10,0)	16 (16,0)
Класс XVII. Врождённые аномалии (пороки развития)					
Врождённые аномалии (пороки развития системы кровообращения) (Q20)	1 (3,03)	4 (9,3)	15 (30,0) $p_{к-I} = 0,003$ ОР _{к-I} 1,821 ДИ 1,4–2,37 $p_{гр.ср-I} = 0,024$ ОР _{гр.ср-I} 1,669 ДИ 1,195–2,332	2 (4,0) $p_{I-II} = 0,001$ ОР _{I-II} 2,092 ДИ 1,541–2,841	17 (17,0) $p_{к-I,II} = 0,028$ ОР _{к-I,II} 1,32 ДИ 1,124–1,55

Показатель	Группы обследованных детей				
	без нДСТ		основные с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 43)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Дефект межжелудочковой перегородки (Q21.0)	0	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Дефект предсердной перегородки (Q21.1)	0	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Незаращённое овальное отверстие	0	3 (6,98)	6 (12,0) $p_{к-I} = 0,042$	0 (0,0) $p_{I-II} = 0,013$	6 (6,0)
Врождённая аномалия сердечных камер и соединений (Q20.8)	0	1 (2,33)	7 (14,0) $p_{к-I} = 0,027$ $p_{гр.ср-I} = 0,047$ ОР _{гр.ср-I} 1,73 ДИ 1,236–2,42	2 (4,0)	9 (9,0)
Врождённые аномалии (пороки развития) органов пищеварения: атрезия пищевода (Q.39.0)	0	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Врождённые аномалии (пороки развития) мочевой системы: пиелюктазия (Q60)	0	1 (2,33)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)

Показатель	Группы обследованных детей				
	без нДСТ		основные с нДСТ		
	контрольная (n = 33)	группа сравнения (n = 43)	I (n = 50)	II (n = 50)	всего (n = 100)
Врождённые аномалии (пороки развития) и деформации костно-мышечной системы (Q65)	1 (3,03)	1 (2,33)	9 (18,0) $p_{к-I} = 0,035$ ОР _{к-I} 1,624 ДИ 1,215–2,172 $p_{гр.ср-I} = 0,027$ ОР _{гр.ср-I} 1,844 ДИ 1,365–2,492	2 (4,0) $p_{I-II} = 0,026$ ОР _{I-II} 1,776 ДИ 1,242–2,54	11 (11,0)
Врождённые деформации бедра (дисплазия тазобедренных суставов) (Q65.5)	0	0	2 (4,0)	2 (4,0)	4 (4,0)
Вальгус стоп (Q66)	0	0	3 (6,0)	0	3 (3,0)
Полидактилия (Q69)	0	0	2 (4,0)	0	2 (2,0)
Синдактилия (Q70)	0	0	2 (4,0)	0	2 (2,0)

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

В группе сравнения асфиксия при рождении встречалась в 67,44% случаев, в I группе — в 62,0%, во II — в 36,0% ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 3,245$; 95% ДИ 2,082–5,059; $p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 2,651$; 95% ДИ 1,843–3,814; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II} 1,924$; 95% ДИ 1,471–2,517; $p_{гр.ср-II} = 0,005$, $OR_{гр.ср-II} 2,027$; 95% ДИ 1,24–3,314; $p_{I-II} = 0,016$, $OR_{I-II} 1,698$; 95% ДИ 1,121–2,572; $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,614$; 95% ДИ 1,353–1,926; $p_{гр.ср-I,II} = 0,032$). Таким образом, риск развития асфиксии при рождении определялся ПИОВ и наличием у женщины нДСТ.

«Маловесными» для гестационного возраста родились 39,0% детей I и II групп, в группе сравнения — 11,63% ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,502$; 95% ДИ 1,284–1,757; $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,439$ 95% ДИ 1,192–1,736; $p_{I-II} = 0,040$, $OR_{I-II} 1,564$; 95% ДИ 1,068–2,291). Следовательно, относительный риск рождения детей с синдромом задержки роста был в 1,5 раза выше по сравнению с контролем в I и II группах. Риск развития «маловесных» детей между группой сравнения и I, II группами составил 1,4 ($p_{гр.ср-I,II} = 0,001$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,439$; 95% ДИ 1,192–1,736), между I и II группами — 1,6 ($p_{I-II} = 0,040$, $OR_{I-II} 1,564$; 95% ДИ 1,068–2,291).

Врождённая пневмония у детей группы сравнения имела место в 79,07% случаев. Относительный риск развития пневмонии в этой группе по сравнению с детьми I и II групп составлял 11,4 ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 11,44$; 95% ДИ 6,088–21,49).

Инфекции, характерные для перинатального периода у недоношенных детей (врождённый конъюнктивит — у 9,3%, некротизирующий энтероколит — у 6,98%) чаще встречались при ПИОВ на фоне инфекции организма матери, разница не была достоверной.

Дыхательные расстройства у новорождённых (респираторный дистресс-синдром) достоверно чаще имели место у детей группы сравнения относительно группы контроля и обеих основных групп ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 4,533$; 95% ДИ 2,534–8,112; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 6,611$; 95% ДИ 3,448–12,68). Риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорождённых I и II групп по сравнению с контролем составил 1,3 ($p_{к-I,II} = 0,042$, $OR_{к-I,II} 1,329$; 95% ДИ 1,135–

1,555). Относительно группы сравнения риск развития дыхательных расстройств у детей I и II групп был в 6,6 раза ниже ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II}$ 6,611; 95% ДИ 3,448–12,68). Средняя продолжительность респираторной поддержки наблюдалась статистически значимо чаще у новорождённых группы сравнения и I группы относительно II группы и составила $20,6 \pm 0,5$; $10,2 \pm 0,5$ и $3,0 \pm 0,3$ дня в группах соответственно ($p_{гр.ср-I} < 0,001$; $p_{I-II} < 0,01$). Больные дети в раннем неонатальном периоде в связи с отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде (класс XVI), достоверно чаще встречались в I и II группах и в группе сравнения относительно контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$, $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Асфиксия, врождённая пневмония, конъюнктивиты, энтероколиты, дыхательные расстройства преобладали у детей группы сравнения. Новорождённые I и II групп чаще переносили асфиксию при рождении ($p_{к-I,II} = 0,000$), были маловесными ($p_{к-I,II} = 0,000$), имели дыхательные расстройства ($p_{к-I,II} = 0,042$), при этом дети I группы с ПИОВ страдали указанной патологией достоверно чаще, чем дети II группы, родившиеся от матерей с нДСТ, но без ПИОВ ($p_{I-II} = 0,016$; $p_{I-II} = 0,040$; $p_{I-II} = 0,017$ соответственно).

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза как самые ранние признаки перенесенной антенатальной гипоксии диагностированы у 61,0% детей I и II групп, преобладая в I группе, где дети рождались после ПИОВ ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II}$ 1,816; 95% ДИ 1,465–2,252; $p_{I-II} = 0,000$, OR_{I-II} 2,913; 95% ДИ 1,6–5,303). Клинически это выражалось в повышенном беспокойстве и реактивности, расстройстве сна и изменении мышечного тонуса, угнетении физиологических рефлексов, треморе конечностей, склонности к гипотермии, локальном цианозе, «мраморности» кожных покровов.

Относительный риск возникновения перинатального поражения ЦНС у новорождённых I и II групп был в 1,8 выше по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II}$ 1,816; 95% ДИ 1,465–2,252).

Врождённые anomalies развития достоверно чаще имели место у детей I и II групп по сравнению с группой контроля и сравнения ($p_{к-I,II} = 0,004$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,048$). Относительный риск пороков развития у новорождённых I и II

групп был в 1,4 выше по сравнению с детьми контроля ($OR_{к-I,II}$ 1,361; 95% ДИ 1,163–1,593). Относительный риск пороков развития у детей I, II групп и группы сравнения составил 1,3 ($OR_{гр.ср-I,II}$ 1,267; 95% ДИ 1,055–1,570). Среди врождённых аномалий развития у детей I и II групп преобладали пороки формирования системы кровообращения (17,0%), а именно в 6,0% случаев встречалось незаращённое овальное отверстие, в 9,0% — врождённая аномалия сердечных камер и соединений, дефекты межжелудочковой и предсердной перегородки имели место в 1,0% случаев каждый. Относительный риск развития пороков системы кровообращения у детей I и II групп по сравнению с контролем составил 1,3 ($p_{к-I,II} = 0,028$, $OR_{к-I,II}$ 1,32; 95% ДИ 1,124–1,55).

Пороки развития и деформации костно-мышечной системы (врождённые деформации бедра (дисплазия тазобедренных суставов) (4,0%), вальгус стоп (3,0%), полидактилия (2,0%), синдактилия (2,0%)) встречались у 11,0% детей I и II групп. Относительный риск развития врождённых аномалий костно-мышечной системы у детей I группы по сравнению с контролем составил 1,6 ($p_{к-I} = 0,035$, $OR_{к-I}$ 1,624; 95% ДИ 1,215–2,172).

Пороки развития органов пищеварения, мочеполовой системы встречались в 1,0 и 2,0% случаев соответственно.

Итак, наличие у пациенток неблагоприятных антенатальных, интранатальных (ндСТ, разнообразные соматические заболевания, высокая частота осложнённого течения беременности и родов), постнатальных факторов обусловило возникновение этиологических причин формирования патологического состояния здоровья родившихся детей, приводили к снижению реактивности их организма. Всё это требовало тщательной оценки состояния плода и новорождённого, индивидуального подбора профилактических и лечебных мероприятий в каждом конкретном случае.

**Глава 4. ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ,
СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ В РАЗЛИЧНЫХ БИОСУБСТРАТАХ,
СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ
У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Лабораторная диагностика помогает с высокой достоверностью определять количественные показатели риска возникновения патологий, когда они ещё находятся в клинически бессимптомном состоянии. В этой связи чрезвычайно важным становится выявление новых биомаркёров, с помощью которых можно диагностировать и прогнозировать патологические состояния.

4.1. Содержание гидроксипролина на системном и локальном уровнях

Содержание гидроксипролина в сыворотке крови женщин в сроках 22–36 недель беременности отражено в табл. 13, в которой показано, что данный показатель у пациенток с нДСТ и ПИОВ (I группа) составил 470,90 нг/мл был достоверно выше, чем в группе контроля — 142,30 нг/мл ($p_{к-I} = 0,028$) и сравнения — 51,40 нг/мл ($p_{гр.ср-I} = 0,001$). В группе сравнения уровень гидроксипролина было достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p_{к-гр.ср} = 0,014$), в I группе ($p_{гр.ср-I} = 0,001$), II ($p_{гр.ср-II} = 0,017$) и в обеих группах (254,50 нг/мл — в I и II) ($p_{гр.ср-I,II} = 0,039$) (рис. 1).

Уровень гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек обследованных в сроках гестации 22–36–40 недель представлен в табл. 14.

Таблица 13 — Содержание гидроксипролина в сыворотке крови в сроках гестации 22–36 недель, нг/мл, Me (Q_{25%}–Q_{75%})

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 11)	группа сравнения (n = 11)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
142,30 (116,4–209,7)	51,40 (23,3–101,4) p _{к-гр.ср} = 0,014	470,90 (142,5–1479,3) p _{к-I} = 0,028 p _{гр.ср-I} = 0,001	119,10 (85,7–481,3) p _{гр.ср-II} = 0,017	254,50 (104,4–1187,6) p _{гр.ср-I,II} = 0,039

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: p_{к-I} — контрольной и I группы; p_{к-II} — контрольной и II группы; p_{к-I,II} — контрольной и I, II групп; p_{гр.ср-I} — группы сравнения и I группы; p_{гр.ср-II} — группы сравнения и II группы; p_{гр.ср-I,II} — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Таблица 14 — Содержание гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек обследованных женщин в сроках гестации 22–36–40 недель, нг/мг, Me (Q_{25%}–Q_{75%})

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 11)	группа сравнения (n = 11)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
11,43 (9,29–14,1)	16,54 (9,79–20,76)	25,94 (19,14–30,89) p _{к-I} = 0,001 p _{гр.ср-I} = 0,011	19,82 (9,47–23,48) p _{к-II} < 0,025	22,23 (14,94–26,72) p _{к-I,II} = 0,002

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: p_{к-I} — контрольной и I группы; p_{к-II} — контрольной и II группы; p_{к-I,II} — контрольной и I, II групп; p_{гр.ср-I} — группы сравнения и I группы; p_{гр.ср-II} — группы сравнения и II группы; p_{гр.ср-I,II} — группы сравнения и I, II групп; p_{I-II} — I и II групп.

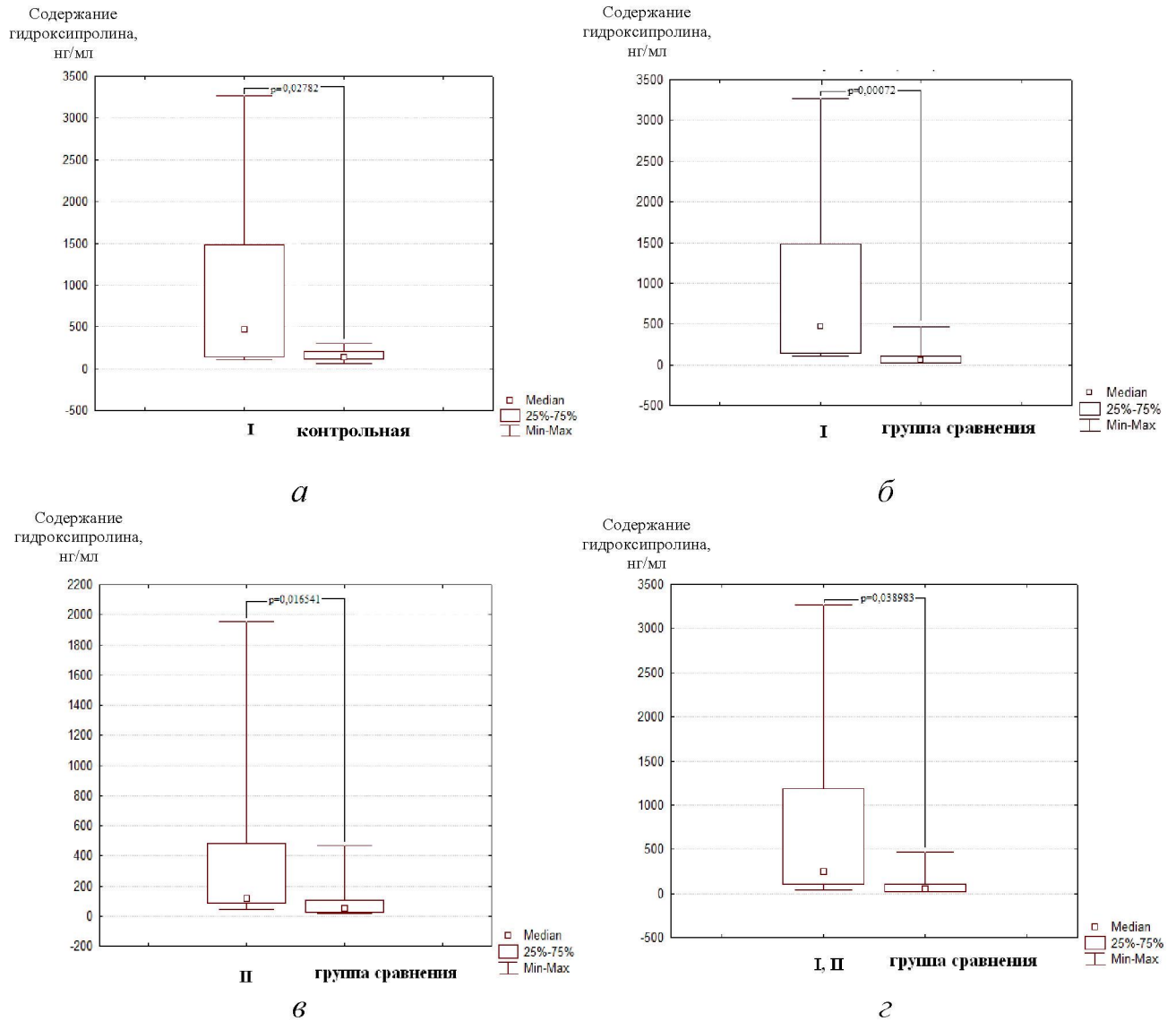


Рисунок 1 — Содержание гидроксипролина в сыворотке крови у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, преждевременным излитием околоплодных вод и соматически здоровых женщин контрольной группы без излития вод в 22–36 недель беременности. Сравнение значений показателя: *а* — в I и контрольной группах; *б* — в I группе и группе сравнения; *в* — во II группе и группе сравнения; *г* — в I, II группах и группе сравнения

У пациенток с нДСТ содержание гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек изменялось с такой же закономерностью, как и в сыворотке крови. Отмечалось достоверное увеличение рассматриваемого показателя в I группе (25,94 нг/мг) относительно группы контроля (11,43 нг/мг) ($p_{к-I} = 0,001$) и группы сравнения — 16,54 нг/мг ($p_{гр.ср-I} = 0,011$), во II группе (19,82 нг/мг) относительно

группы контроля ($p_{к-II} < 0,025$). Достоверно отличались результаты определения содержания гидроксипролина в основных группах (22,23 нг/мг) по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,002$). Статистически значимых отличий показателей гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин с нДСТ и ПИОВ и без такового на момент обследования не было. Уровень гидроксипролин при ПИОВ у женщин без нДСТ не отличался от аналогичного показателя в группе контроля (рис. 2).

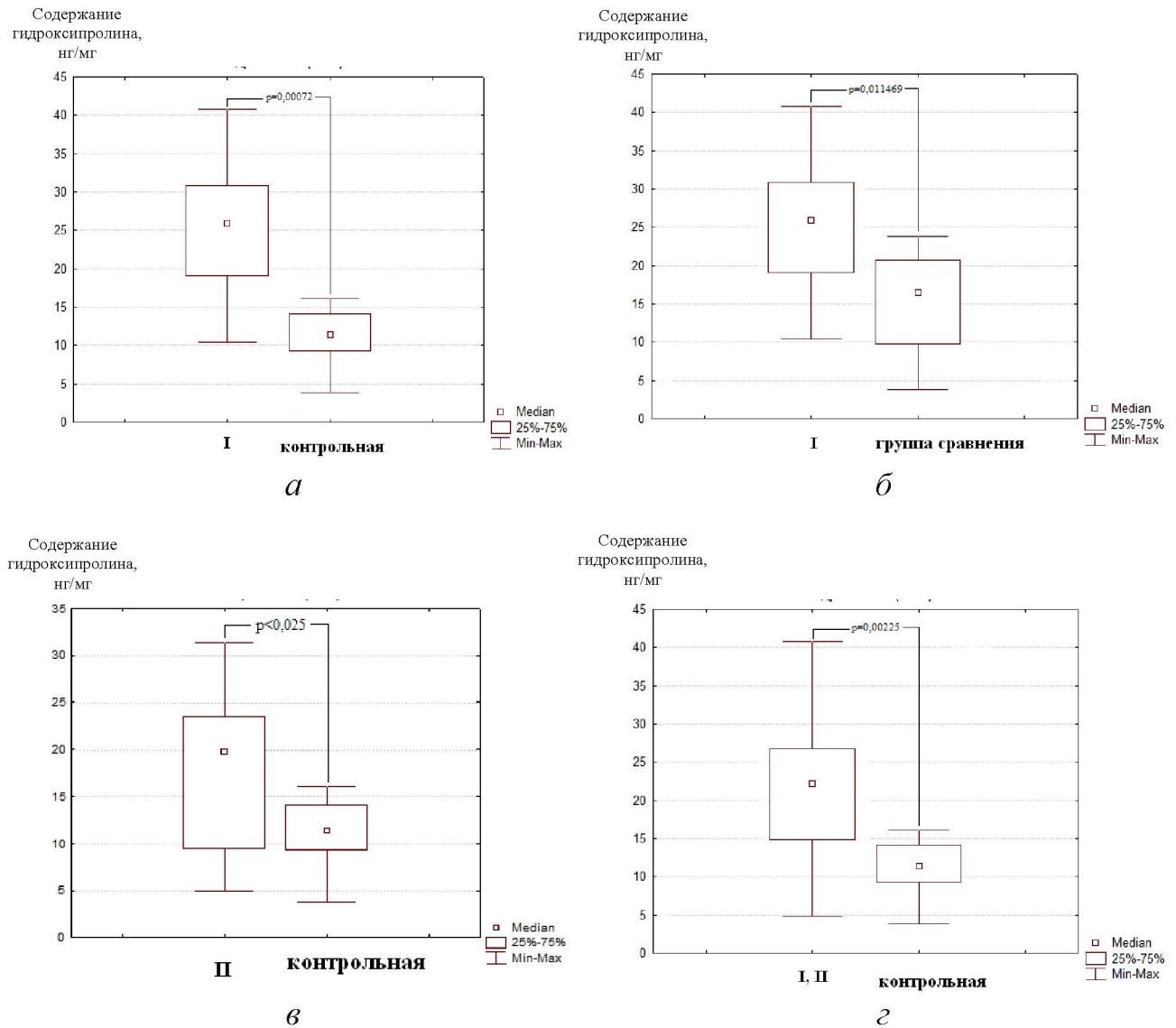


Рисунок 2 — Содержание гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, преждевременным излитием околоплодных вод и соматически здоровых женщин контрольной группы без излития вод в 22–36 недель беременности. Сравнение значений показателя: *а* — в I и контрольной группах; *б* — в I группе и группе сравнения; *в* — во II и контрольной группе; *г* — в I, II и контрольной группах

4.2. Содержание N-терминального пропептида проколлагена III на системном и локальном уровнях

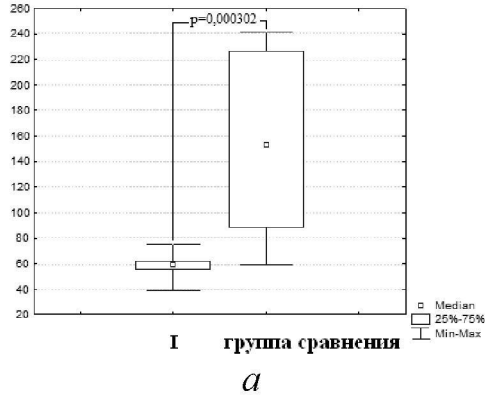
Результаты исследования содержания РПНР в сыворотке крови у беременных в сроках гестации 22–36 недель представлены в табл. 15. Уровень РПНР в I основной группе составил 58,9 пг/мл, что достоверно выше ($p_{к-I} = 0,000$) этого показателя в контрольной группе (9,4 пг/мл) и ниже, чем во II основной группе (80,2 пг/мл; $p_{I-II} = 0,000$). РПНР во II основной группе достоверно выше ($p_{к-II} = 0,000$), чем в группе контроля. Изучение показателей РПНР у пациенток с нДСТ как с ПИОВ, так и без такового (66,10 пг/мл) выявило достоверное увеличение этого показателя по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$).

Таблица 15 — Содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови у беременных в сроках гестации 22–36 недель, пг/мл, Me ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$)

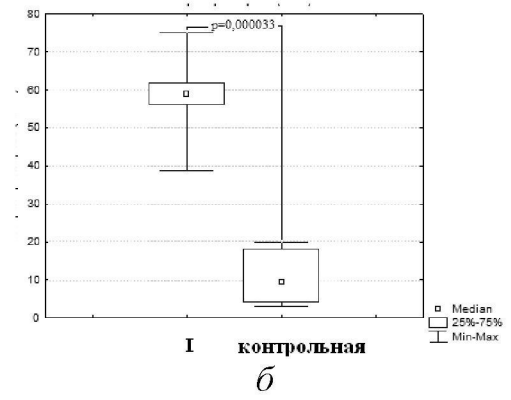
Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 11)	группа сравнения (n = 11)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
9,40 (4,38–18,05)	152,70 (88,6–226,8) $p_{к-гр.ср} = 0,000$	58,90 (56,01–61,8) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	80,20 (76,3–90,6) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,018$ $p_{I-II} = 0,000$	66,10 (58,9–80,2) $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I, II групп; p_{I-II} — I и II групп.

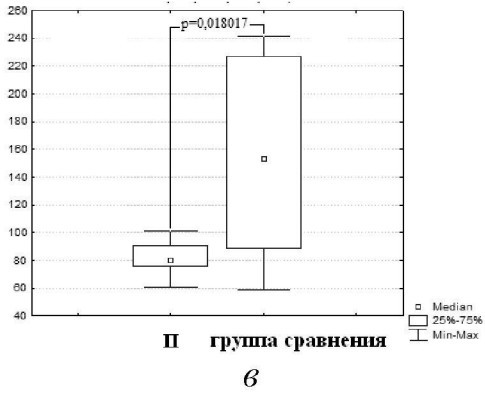
РПНР, пг/мл



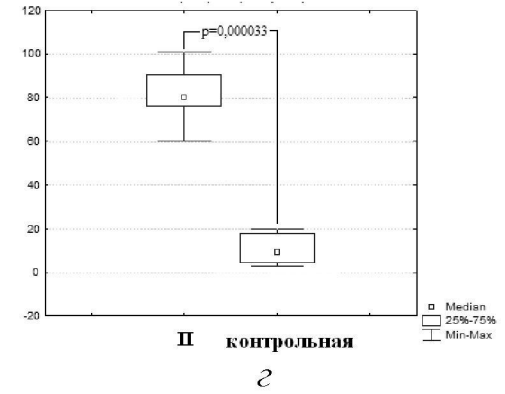
РПНР, пг/мл



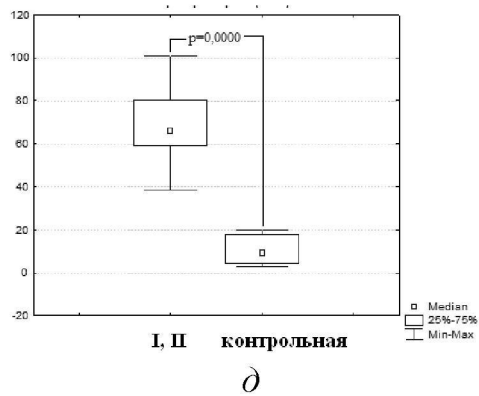
РПНР, пг/мл



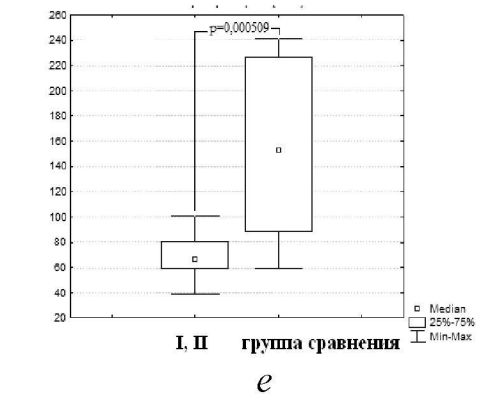
РПНР, пг/мл



РПНР, пг/мл



РПНР, пг/мл



РПНР, пг/мл

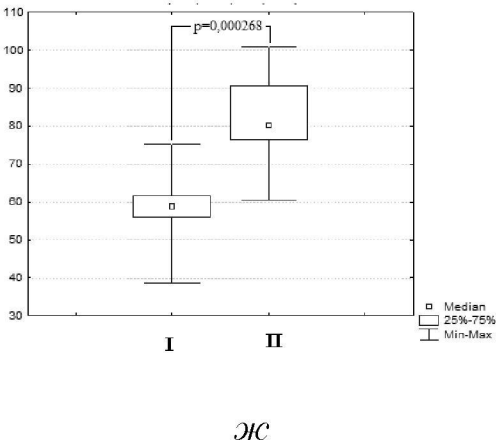


Рисунок 3 — Показатели РПНР в сыворотке крови у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, преждевременным излитием околоплодных вод и соматически здоровых женщин контрольной группы без излития вод в 22–36 недель беременности. Сравнение значений: *а* — в I группе и группе сравнения; *б* — в I и контрольной группах; *в* — во II группе и группе сравнения; *г* — во II и контрольной группах; *д* — в I, II и контрольной группах; *е* — в I, II группах и группе сравнения; *ж* — в I и II группах

Нами было выявлено существенное повышение РИИНР в сыворотке крови у женщин при ПИОВ, связанном с воспалительными заболеваниями нижних и верхних отделов половых путей у женщин без нДСТ (152,7 пг/мл) по сравнению с группой контроля ($p_{к-гр.ср} = 0,000$), с I ($p_{гр.ср-I} = 0,018$), II ($p_{гр.ср-II} = 0,000$), I и II группами вместе ($p_{гр.ср-I,II} = 0,001$). Интенсивность обмена коллагена (основного фибриллярного белка соединительной ткани), нарушение его синтеза при нДСТ по показателям содержания РИИНР в сыворотке крови см. на рис. 3.

Содержание РИИНР в гомогенате тканей плодных оболочек, полученных после родов в сроках гестации 22–40 недель, представлено в табл. 16. Показатели РИИНР в гомогенате тканей плодных оболочек не отличались достоверностью во всех группах (табл. 16).

Таблица 16 — Содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в гомогенате ткани плодных оболочек, полученных после родов в сроках гестации 22–36–40 недель, пг/мг, Me ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 7)	группа сравнения (n = 10)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
112,25 (11,08–146,6)	41,86 (3,83–105,5)	31,10 (4,76–83,61)	27,16 (22,05–141,0)	31,05 (20,8–102,9)

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I, II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Для диагностики нДСТ по уровню РИИНР нами был ретроспективно проведён сравнительный анализ этого показателя в сыворотке крови у обследованных при сроке гестации 22–36 недель в зависимости от наличия внешних и висцеральных фенотипических маркёров нДСТ: 1-ю группу составили 22 пациентки, у которых выявлены 4–9 маркёров, 2-ю — 22 беременные с 2–3 признаками.

Показатели PИИПР имели следующие особенности: в 1-й группе уровень белка PИИПР в сыворотке крови составил более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл, Me 58,90 [56,01; 101,0] пг/мл, во 2-й — менее 52 пг/мл, Me 35,38 [19,76; 51,0] пг/мл ($p = 0,000$) или более 101 пг/мл, Me 152,70 [101,0; 226,8] пг/мл ($p = 0,002$).

Предполагаемый способ диагностики нДСТ у беременных подразумевал применение соответствующих формул расчёта общего количества обследованных, общего количества диагностических ошибок, доли правильных диагнозов, доли неправильных диагнозов, точности, чувствительности, специфичности.

Итак, у беременных в сроке гестации 22–36 недель по показателям PИИПР можно диагностировать нДСТ: содержание PИИПР более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл говорит о наличии нДСТ с точностью 91%, специфичностью 95%, чувствительностью 88% [87].

Способ выявления нДСТ по уровню PИИПР в периферической венозной крови у беременных в сроках 22–36 недель гестации поясняется нижеследующими примерами.

Пример 1. Беременная Л., 37 лет, поступила в акушерскую клинику по поводу угрожающих ПР в сроки 33 недели 5 дней, с ПИОВ, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Настоящая беременность по счету вторая. Первая беременность закончилась ПР в 35 недель путем планового кесарева сечения в связи с ПИОВ, миопией высокой степени с изменениями на глазном дне. Выраженность нДСТ подтверждалась наличием следующих синдромов и заболеваний: вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу, миопией высокой степени с изменениями на глазном дне, сколиотической болезнью, нарушением прикуса, варикозной болезнью нижних конечностей, плоскостопием, гипермобильностью суставов. Содержание PИИПР в сыворотке крови составило 52,2 пг/мл. Беременность завершилась ПР в 35 недель. Женщина прооперирована в связи с ПИОВ (безводный промежуток — 4 суток 2 часа), рубцом на матке, миопией высокой степени с изменениями на глазном дне. Родился недоношенный ребёнок мужского пола массой 2000 г, ростом 45 см. Послеродовый период осложнился подапоневротической гематомой передней брюшной стенки.

Морфологическое исследование последа выявило наличие изменений, подтверждающих нДСТ: ложный узел пуповины, извитость и варикозное расширение вены пуповины, отёк вартанова студня пуповины, нарушение созревания ворсинчатого хориона по диссоциированному типу; отложение фибрина в зонах некроза эпителия ворсин с формированием ишемических инфарктов; субамниальный отёк внеплацентарных оболочек, разволокнение и хаотическое расположение волокон компактного слоя; очаговая пролиферация клеток стромы с вторичной гиповаскуляризацией и склерозом промежуточных терминальных ворсин.

Пример 2. Пациентка С., 28 лет, поступила в акушерскую клинику по поводу угрожающих ПР при беременности 36 недель. Настоящая беременность по счету вторая. Из анамнеза выяснено наличие одних ПР в 33 недели. Фенотипические признаки нДСТ у беременной: миопия, вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, стрии кожи, кариес в анамнезе. Уровень PIIINP в сыворотке крови составил 38,6 пг/мл. Беременность завершилась ПР в сроке 36 недель 3 дня. Роды осложнились длительным безводным промежутком (12 ч 50 мин), были быстрыми (5 ч 25 мин). Родился недоношенный ребёнок массой 2800 г, ростом 47 см. Морфологическое исследование плаценты не подтвердило наличие нДСТ у матери, а свидетельствовало о хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Данный пример демонстрирует необходимость верификации клинических признаков, поскольку уровень PIIINP в сыворотке крови и результаты морфологического исследования плаценты не подтвердили наличие нДСТ.

По данным ROC-анализа, в качестве маркёров прогноза поражения ЦНС у новорождённых от пациенток с нДСТ могут быть использованы показатели PIIINP, полученные в 22–36 недель беременности. Ретроспективно в зависимости от наличия и отсутствия поражения ЦНС у новорождённых значения PIIINP были разделены на две группы: 1-я группа — уровень PIIINP у женщин, дети которых имели поражение ЦНС, 2-я — содержание PIIINP у обследованных, дети которых не имели указанной патологии. В 1-й группе уровень белка PIIINP

составил более 61,6 пг/мл (min), но менее 100,8 пг/мл (max), Me 79, 285 [61,6; 100,8] пг/мл, достоверно отличаясь от показателей РПН 2-й группы — более 38,6 пг/мл (min), но менее 80,1 пг/мл (max), Me 58,8 [38,6; 80,1] пг/мл ($p = 0,000$).

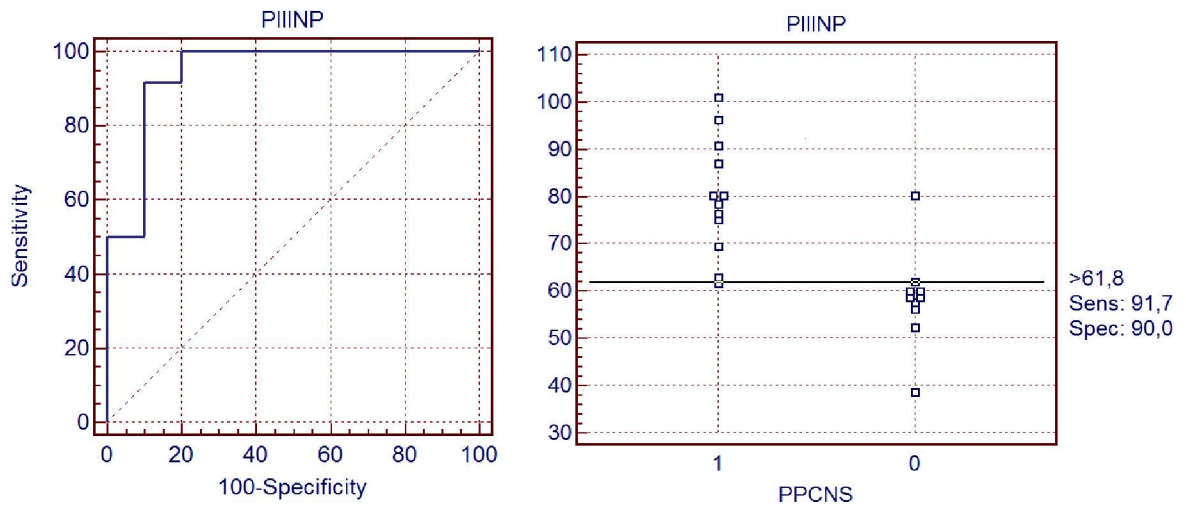


Рисунок 4 — Уровень N-терминального пропептида проколлагена III типа (пг/мл) в 22–36 недель как прогностический критерий перинатального поражения центральной нервной системы у новорождённых, родившихся от женщин, беременность которых наступила на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. 1 — имеет место перинатальное поражение центральной нервной системы; 0 — отсутствует перинатальное поражение центральной нервной системы

Показатели РПНП более 61,8 пг/мл в 22–36 недель беременности могут быть использованы для прогноза перинатального поражения ЦНС у новорождённых, родившихся от женщин, беременность которых наступила на фоне нДСТ (чувствительность — 91,7%, специфичность — 90,0%, AUC — 0,942) (см. рис. 4).

4.3. Содержание декорина на системном и локальном уровнях

Проведено количественное исследование содержания декорина в сыворотке крови в сроки недоношенной беременности 22–36 недель для оценки связи между этим показателем и характеристиками пациенток с нДСТ и ПИОВ, а также с наличием инфекции в организме.

Уровень декорина в сыворотке крови пациенток с нДСТ достоверно не отличался от аналогичного показателя у женщин контрольной группы. Концентрация этого протеогликана в сыворотке крови беременных группы сравнения (3283,050 пг/мл), у которых имело место ПИОВ в связи с инфекцией в организме, была достоверно выше, чем в группе контроля — 2744,0 пг/мл ($p_{к-гр.ср} = 0,036$) (табл. 17).

Таблица 17 — Содержание декорина в сыворотке крови в сроках гестации 22–36 недель беременности, пг/мл, Me ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 11)	группа сравнения (n = 11)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
2744,0 (2526,65–3163,25)	3283,050 (2839,4–4179,25) $p_{к-гр.ср} = 0,036$	2562,100 (2205,5–3757,75)	3362,900 (1960,45–3830,95)	2837,180 (2027,9–3757,75)

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I, II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Выявлено достоверное повышение содержания декорина в крови у женщин группы сравнения, у которых имело место ПИОВ, в отличие от соматически здоровых пациенток с нормально протекающей беременностью в сроках гестации 22–36 недель (рис. 5).

Содержание декорина в гомогенате ткани плодных оболочек в сроках гестации 22–40 недель представлено в табл. 18. Самые высокие цифры декорина в гомогенате ткани плодных оболочек имели место в контрольной (442,04 пг/мл) и II (431,26 пг/мг) группах, не отличаясь достоверностью. Это были группы, в которых излитие околоплодных вод произошло своевременно. Показатели декорина в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин I группы (196,48 пг/мг) были достоверно ниже по сравнению с показателями группы кон-

троля ($p_{к-I} = 0,004$), сравнения (335,11 пг/мг) ($p_{гр.ср-I} = 0,045$) и II группы ($p_{I-II} = 0,045$) (табл. 18).

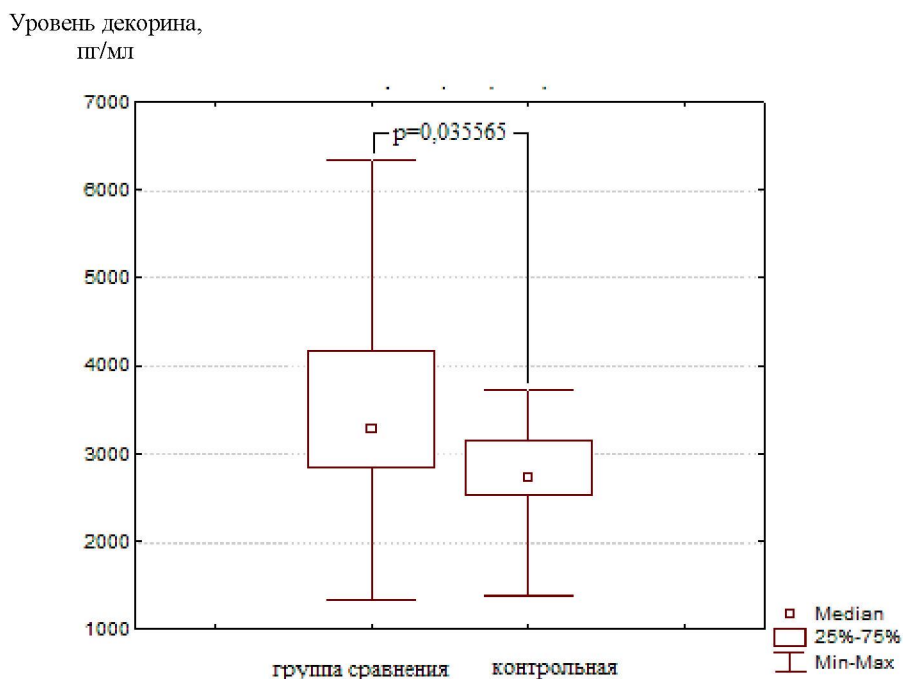


Рисунок 5 — Значение показателей декорина в крови у женщин группы сравнения с излитием околоплодных вод в 22–36 недель беременности в связи с наличием инфекции в организме и женщин контрольной группы в 22–36 недель беременности

Таблица 18 — Содержание декорина в гомогенате ткани плодных оболочек, полученных после родов в сроках гестации 22–36–40 недель, пг/мг, Me ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$)

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 11)	группа сравнения (n = 11)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
442,04 (383,04–457,05)	335,11 (241,38–460,38)	196,48 (59,41–295,93) $p_{к-I} = 0,004$ $p_{гр.ср-I} = 0,045$	431,26 (329,62– 463,76) $p_{I-II} = 0,045$	323,61 (132,69–436,2) $p_{к-I,II} = 0,039$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,033$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I, II групп; p_{I-II} — I и II групп.

4.4. Содержание магния и кальция на системном и локальном уровнях

Уровень магния в сыворотке крови у беременных с нДСТ (0,76 ммоль/л) был достоверно ниже относительно группы контроля (0,85 ммоль/л) ($p_{к-I,II} = 0,013$) (табл. 19).

Таблица 19 — Содержание магния в сыворотке крови обследованных женщин в сроках гестации 22–36 недель, ммоль/л, Me ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 23)	группа сравнения (n = 35)	I (n = 43)	II (n = 38)	все (n = 81)
0,85 (0,74–0,89)	0,79 (0,67–0,9)	0,76 (0,66–0,89)	0,755 (0,66–0,81) $p_{к-II} = 0,01$	0,76 (0,66–0,82) $p_{к-I,II} = 0,013$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I, II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Содержание магния в суспензии эритроцитов у женщин с нДСТ при сроках гестации 22–36 недель достоверно ниже этого показателя женщин группы контроля и группы сравнения ($p_{к-I} = 0,002$; $p_{к-II} = 0,000$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-II} = 0,034$; $p_{гр.ср-I,II} < 0,05$). Концентрация магния была ниже в группе сравнения относительно группы контроля ($p_{к-гр.ср} = 0,017$) (табл. 20).

Для прогноза ПИОВ пациентки II группы ретроспективно были разделены на подгруппы: с ПИОВ и без ПИОВ. Установлено, что у беременных без излития вод минимальное значение магния составило 1,1 ммоль/л, максимальное — 2,57 ммоль/л со средним значением 1,745 ммоль/л [1,1; 2,57]. После излития вод в сроки недоношенной беременности содержание магния в суспензии эритроцитов было более 0,82 ммоль/л (min), но менее 1,8 ммоль/л (max), в среднем

составляя 1,425 ммоль/л [0,82; 1,8], что с высокой степенью достоверности отличалось от показателей первого исследования ($p = 0,005$).

Таблица 20 — Содержание магния в суспензии эритроцитов обследованных женщин в сроках гестации 22–36 недель, ммоль/л, Me ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 18)	группа сравнения (n = 31)	I (n = 37)	II (n = 32)	все (n = 69)
1,955 (1,78–2,12)	1,6 (1,47–1,8) $p_{к-гр.ср} = 0,017$	1,48 (1,3–1,9) $p_{к-I} = 0,002$	1,495 (1,38–1,67) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,034$	1,49 (1,34–1,79) $p_{к-I,II} = 0,000$ $p_{гр.ср-I,II} < 0,05$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

По данным ROC-анализа, критерием прогноза ПИОВ у женщин с нДСТ в сроках гестации 22–36 недель может быть содержание магния в суспензии эритроцитов, менее или равное 1,59 ммоль/л, с чувствительностью — 95,0%, специфичностью — 75,0%, AUC — 0,798) (рис. 6).

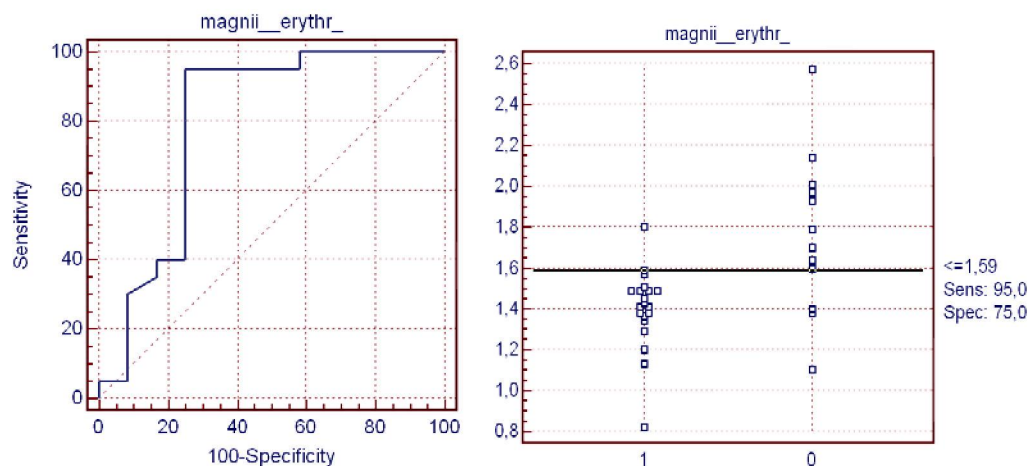


Рисунок 6 — Показатели магния (ммоль/л) в суспензии эритроцитов в 22–36 недель беременности, наступившей у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, как прогностический критерий преждевременного излития околоплодных вод.

1 — имеет место перинатальное поражение центральной нервной системы; 0 — отсутствует перинатальное поражение центральной нервной системы

Содержание магния в гомогенате ткани плодных оболочек в сроках гестации 22–40 недель было достоверно ниже у женщин с нДСТ относительно группы контроля и группы сравнения ($p_{к-I} = 0,002$; $p_{гр.ср-I} = 0,017$; $p_{к-II} = 0,033$; $p_{гр.ср-II} = 0,016$; $p_{к-I,II} = 0,002$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,036$). Количество магния в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин с нДСТ при ПИОВ было достоверно ниже, чем у женщин с нДСТ без ПИОВ ($p_{I-II} = 0,026$) (табл. 21).

Таблица 21 — Содержание магния в гомогенате ткани плодных оболочек у обследованных пациенток в сроках гестации 22–40 недель, мкг/г, Me ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$)

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 11)	группа сравнения (n = 11)	I (n = 11)	II (n = 11)	все (n = 22)
24,35 (14,55–25,7)	24,98 (10,45–29,36)	7,64 (6,82–15,09) $p_{к-I} = 0,002$ $p_{гр.ср-I} = 0,017$	17,17 (12,56–18,75) $p_{к-II} = 0,033$ $p_{гр.ср-II} = 0,016$ $p_{I-II} = 0,026$	13,435 (7,45–17,17) $p_{к-I,II} = 0,002$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,036$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

Концентрация кальция в сыворотке крови у обследованных нами женщин всех групп в сроках гестации 22–36 недель достоверно не различалось между собой (табл. 22).

Таким образом, у беременных с ПИОВ при нДСТ в сроках гестации 22–36 недель выявлены достоверные различия содержания гидроксипролина, PШНР, декорина и магния на системном и локальном уровнях по сравнению с таковым у пациенток без указанной патологии. Полученные данные свидетельствуют об особенностях обмена коллагена (основного фибриллярного белка

соединительной ткани), нарушении его синтеза у женщин при недоношенной беременности, протекающей на фоне нДСТ.

Таблица 22 — Содержание кальция в сыворотке крови в сроках гестации 22–36 недель, ммоль/л, Me (Q_{25%}–Q_{75%})

Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
контрольная (n = 23)	группа сравнения (n = 35)	I (n = 43)	II (n = 38)	все (n = 81)
2,44 (2,38–2,52)	3,40 (2,34–2,48)	2,42 (2,34–2,44)	2,42 (2,38–2,48)	2,42 (2,35–2,46)

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $r_{к-I}$ — контрольной и I группы; $r_{к-II}$ — контрольной и II группы; $r_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $r_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $r_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $r_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I, II групп; r_{I-II} — I и II групп.

4.5. Показатели индуцированной хемилюминесценции

Результаты исследования системы ПОЛ и механизмов антиоксидантной защиты при беременности, наступившей у женщин с нДСТ, представлены в табл. 23. При сравнении показателей светосуммы свечения (S) и интенсивности быстрой вспышки (I_{max}) в группе контроля и группе сравнения достоверных изменений не выявлено. У всех пациенток I группы имело место значительное повышение показателей кинетической кривой хемилюминесценции. Так, величины I_{max} , S оказались увеличенными на 20,00–23,56% по отношению к контрольной группе и группе сравнения соответственно (I_{max} — $r_{к-I} = 0,012$, $r_{гр.ср-I} = 0,001$; S — $r_{к-I} = 0,004$, $r_{гр.ср-I} = 0,013$). Аналогичные изменения отмечены при сравнении II группы пациенток с группой контроля и группой сравнения: у беременных II группы параметры I_{max} и S были повышены на 30% (I_{max} — $r_{к-II} = 0,000$, $r_{гр.ср-II} = 0,000$; S — $r_{к-II} = 0,001$, $r_{гр.ср-II} = 0,001$) (табл. 23).

Таблица 23 — Показатели индуцированной хемилюминесценции у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности в сроках гестации 22–36 недель

Показатель	Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
	контрольная (n = 13)	группа сравнения (n = 26)	I (n = 30)	II (n = 29)	все (n = 59)
Imax, mB, Me (Q _{25%} – Q _{75%})	113,0 (109,0–125,0)	112,5 (105,0–130,0)	139,0 (116,0–152,0) p _{к-I} = 0,012 p _{гр.ср-I} = 0,001	156,0 (127,0–168,0) p _{к-II} = 0,000 p _{гр.ср-II} = 0,000 p _{I-II} = 0,030	144,0 (118,0–160,0) p _{к-I,II} = 0,001 p _{гр.ср-I,II} = 0,000
S, mB × с, Me (Q _{25%} – Q _{75%})	1241,0 (1187,0–1359,0)	1298,0 (1197,0–1596,0)	1481,5 (1321,0–1751,0) p _{к-I} = 0,004 p _{гр.ср-I} = 0,013	1604,0 (1419,0–1849,0) p _{к-II} = 0,001 p _{гр.ср-II} = 0,001	1592,0 (1382,0–1833,0) p _{к-I,II} = 0,000 p _{гр.ср-I,II} = 0,001
tg α, mB × с, Me (Q _{25%} – Q _{75%})	22,5 (19,5–24,0)	19,50 (18,0–21,0)	25,5 (21,0–28,5) p _{к-I} = 0,047 p _{гр.ср-I} = 0,001	28,2 (24,0–33,0) p _{к-II} = 0,000 p _{гр.ср-II} = 0,000 p _{I-II} = 0,025	27,0 (22,5–30,0) p _{к-I,II} = 0,009 p _{гр.ср-I,II} = 0,000

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: p_{к-I} — контрольной и I группы; p_{к-II} — контрольной и II группы; p_{к-I,II} — контрольной и I, II групп; p_{гр.ср-I} — группы сравнения и I группы; p_{гр.ср-II} — группы сравнения и II группы; p_{гр.ср-I,II} — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

У пациенток I группы установлено повышение антиоксидантной активности согласно увеличению тангенса угла наклона (tgα) кривой хемилюминесценции на 31% по сравнению с показателями контрольной группы и группы сравнения (tgα — p_{к-I} = 0,047, p_{гр.ср-I} = 0,001). Увеличение tgα кривой хемилюминесценции на 22% выявлено во II группе относительно показателей группы контроля и сравнения (tgα — p_{к-II} = 0,000, p_{гр.ср-II} = 0,000, p_{к-I,II} = 0,009; p_{гр.ср-I,II} = 0,000) (см. табл. 23).

Уменьшение интенсивности быстрой вспышки и увеличение $t_{g\alpha}$ кривой хемилюминесценции имело место у пациенток I группы по сравнению со II ($p_{I-II} = 0,030$; $p_{I-II} = 0,025$ соответственно) (см. табл. 23).

Итак, результаты исследования системы ПОЛ и механизмов антиоксидантной защиты свидетельствуют об усилении свободнорадикального окисления и повышении антиоксидантной активности у пациенток с нДСТ в сроках 22–36 недель беременности независимо от времени отхождения околоплодных вод с выраженностью процесса во II группе.

Таким образом, определение содержания гидроксипролина, РШНР, декорина, магния, исследование системы ПОЛ являются легкодоступными лабораторными методами, при помощи которых становится возможным охарактеризовать биохимический статус нДСТ при ПИОВ при недоношенной беременности.

Глава 5. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕПЛАЦЕНТАРНЫХ ОБОЛОЧЕК ПОСЛЕДОВ ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Сведения, касающиеся морфологического исследования последов у пациенток с нДСТ, крайне скудны и противоречивы. Лишь работы некоторых исследователей сообщают о роли ММП-9 в процессах деградации соединительной ткани [130, 194]. Недостаточная изученность морфологических аспектов проблемы диктует необходимость исследования структурных основ нДСТ с целью повышения точности диагностики патологии и прогнозирования исходов для новорождённого [89, 90].

Проведено комплексное морфологическое исследование внеплацентарных оболочек 65 последов: 10 — от соматически здоровых женщин (контрольная группа); 22 — от рожениц без нДСТ с ПИОВ в связи с наличием инфекции нижних и верхних отделов гениталий (группа сравнения); 20 — от пациенток с нДСТ и ПИОВ (I группа); 13 — от обследованных с нДСТ без ПИОВ (II группа).

При гистологическом исследовании внеплацентарных оболочек последов женщин I группы (с нДСТ и ПРПО) в 65% случаев ($p_{к-1} = 0,014$) диагностирован париетальный децидуит, характеризующийся лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией в пределах *deciduas parietalis* и цитотрофобластического слоя (рис. 7, а). В большинстве случаев имел место субамниальный отек, частичное слущивание амниотического эпителия, а также очаговый склероз и отек компактного слоя (рис. 7, б, в). В зонах разрыва плодовых оболочек участки гипоплазии компактного вещества (вероятно, за счет количественного уменьшения объема коллагеновых волокон), зоны гиалиноза и прослоек фибриноида (рис. 7, г).

Цитотрофобластический слой истончен, местами прерывист, в нем преобладают вакуолизированные клетки (рис. 7, д). Децидуальный фрагмент оболочек отличался количественным уменьшением и выраженными дистрофическими изменениями децидуальных клеток (рис. 7, е).

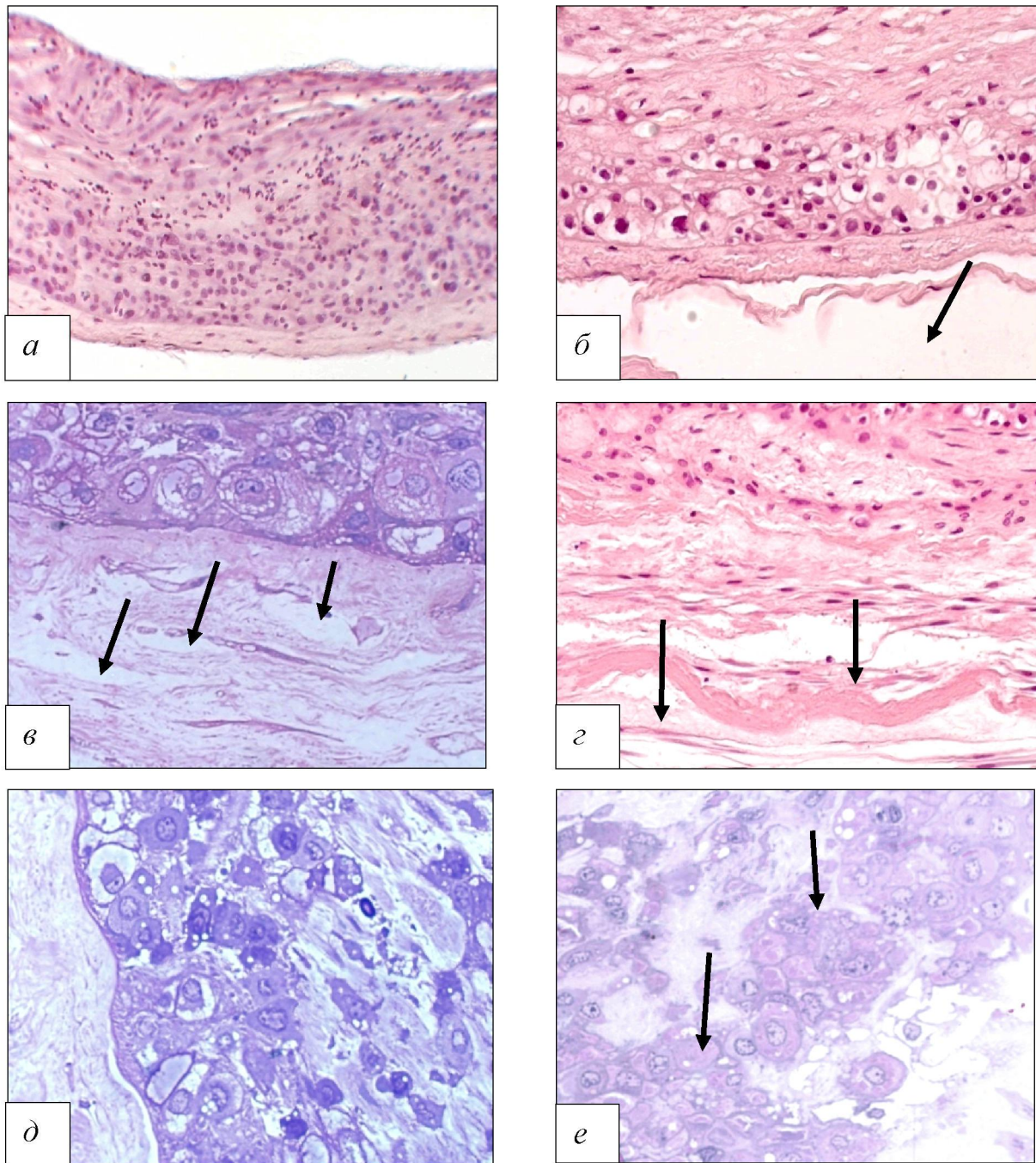


Рисунок 7 — Внеплацентарные оболочки после родов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод (I группа):
a — лимфолейкоцитарная инфильтрация децидуального и цитотрофобластического слоев, окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — субамниальный отек и слущивание амниотического эпителия, окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$; *в* — отек компактного слоя, полутонкий срез, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *г* — зоны гиалиноза и прослойки фибриноида, окр. гематоксилином и эозином, $\times 200$; *д* — обеднение клеточного состава цитотрофобластического слоя, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *е* — дистрофические изменения децидуальных клеток, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$

Индекс экспрессии ММП-9 в амниоцитах ($p_{к-I} = 0,000$) и цитотрофобласте ($p_{к-I} = 0,000$) внеплацентарных оболочек достоверно выше, чем в группе контроля (табл. 24, рис. 8), что, вероятно, обусловлено дезорганизацией соединительной ткани.

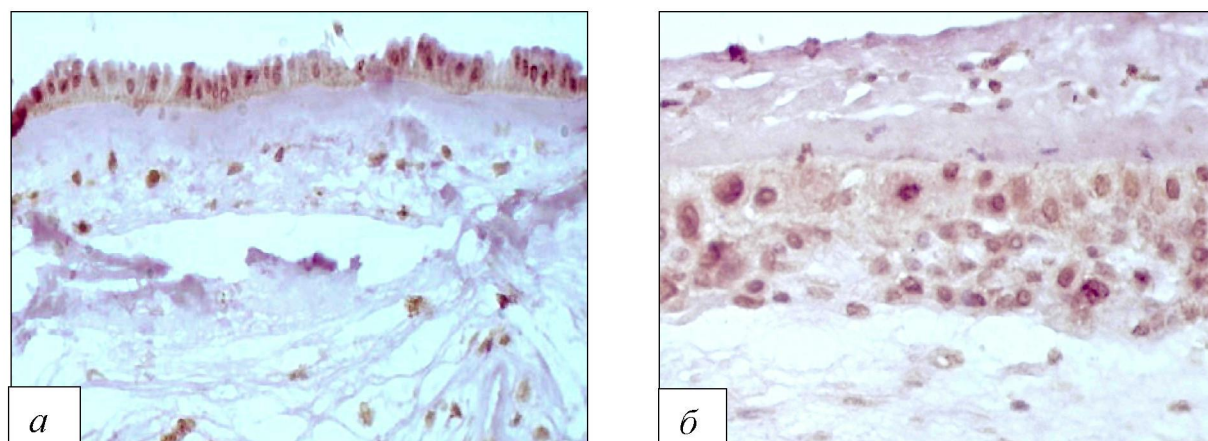


Рисунок 8 — Экспрессия ММП-9 в структурах внеплацентарных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и преждевременном излитии околоплодных вод в сроках гестации 34-36 недель: *а* — умеренная экспрессия ММП-9 клетками амниотического эпителия, непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 100$; *б* — умеренная экспрессия ММП-9 клетками цитотрофобласта, непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 200$

Таблица 24 — Индекс экспрессии ММП-9 в структурах внеплацентарных оболочек у обследованных женщин в сроках гестации 34–37 недель, усл. ед.

Показатель	Женщины без нДСТ		Женщины с нДСТ		
	контрольная (n = 10)	группа сравнения (n = 22)	I (n = 20)	II (n = 13)	все (n = 33)
Амниоциты во внеплацентарных оболочках, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	1,8 (1,7–2,0)	2,0 (1,9–2,1) $p_{к-гр.ср} = 0,000$	2,17 (2,0–2,3) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,000$	2,2 (2,0–2,4) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,000$ $p_{I-II} = 0,493$	2,165 (2,0–2,35) $p_{к-I,II} = 0,001$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,002$
Цитотрофобласт во внеплацентарных оболочках, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	1,9 (1,8–2,0)	2,1 (2,0–2,3) $p_{к-гр.ср} = 0,000$	2,5 (2,3–2,5) $p_{к-I} = 0,000$ $p_{гр.ср-I} = 0,001$	2,3 (2,0–2,6) $p_{к-II} = 0,000$ $p_{гр.ср-II} = 0,001$ $p_{I-II} = 0,017$	2,4 (2,15–2,55) $p_{к-I,II} = 0,002$ $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$

Примечание. Коэффициенты достоверности разности результатов: $p_{к-I}$ — контрольной и I группы; $p_{к-II}$ — контрольной и II группы; $p_{к-I,II}$ — контрольной и I, II групп; $p_{гр.ср-I}$ — группы сравнения и I группы; $p_{гр.ср-II}$ — группы сравнения и II группы; $p_{гр.ср-I,II}$ — группы сравнения и I,II групп; p_{I-II} — I и II групп.

При электронномикроскопическом исследовании амниоцитов выявлено уменьшение количества, укорочение и десквамация микроворсинок щеточной каемки и наличие множественных инвагинатов нуклеолеммы ядра (рис. 9, *a*). В цитоплазме обнаружена дегрануляция и фрагментация мембран эндоплазматического ретикулума, деструкция внутренних крист митохондрий (рис. 9, *a*, *б*). В компактном слое выражен отек (рис. 9, *в*), существенно уменьшено количество коллагеновых и ретикулярных волокон. Последние дезориентированы, частично фрагментированы, укорочены, формируют неполноценные пучки с фибриллами переменной толщины (рис. 9, *г*). Клетки цитотрофобластического слоя отличались осмиофильным ядром неправильной формы, расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума и значительным количеством вакуолеподобных структур в цитоплазме (рис. 9, *д*). В децидуальном слое встречались клетки с кариопикнозом, кариолизисом, вакуолизацией цитоплазмы, микроклазматоз и клазматоз мембранных структур (рис. 9, *e*).

Гистологическое исследование плодных оболочек родильниц II группы (нДСТ без ПИОВ) позволило установить, что частота встречаемости париетального децидуита не имела достоверных отличий от группы контроля (30%; $p_{к-II} = 0,304$) и была достоверно ниже показателя I группы ($p_{I-II} = 0,034$, ОР 1,748; 95% ДИ 0,945–3,233). Амниотический эпителий уплощенный (рис. 10, *a*), с дистрофическими изменениями (рис. 10, *б*). Компактный слой отечный и разволокнённый (рис. 10, *в*). Как и в I группе, имела место гипоплазия цитотрофобластического и децидуального слоев за счет количественного уменьшения клеток (рис. 10, *г*). В цитотрофобластическом слое преобладали вакуолизованные формы цитотрофобласта (рис. 10, *д*). Децидуальные клетки с дистрофическими изменениями дистанцировались друг от друга, чему способствовали отек и расположение коллагеновых волокон (рис. 10, *e*).

Индекс экспрессии ММП-9 в амниотическом эпителии ($p_{к-II} = 0,000$) и клетках цитотрофобласта ($p_{к-II} = 0,000$) внеплацентарных оболочек II группы был достоверно выше аналогов контрольной группы (см. табл. 24, рис. 11).

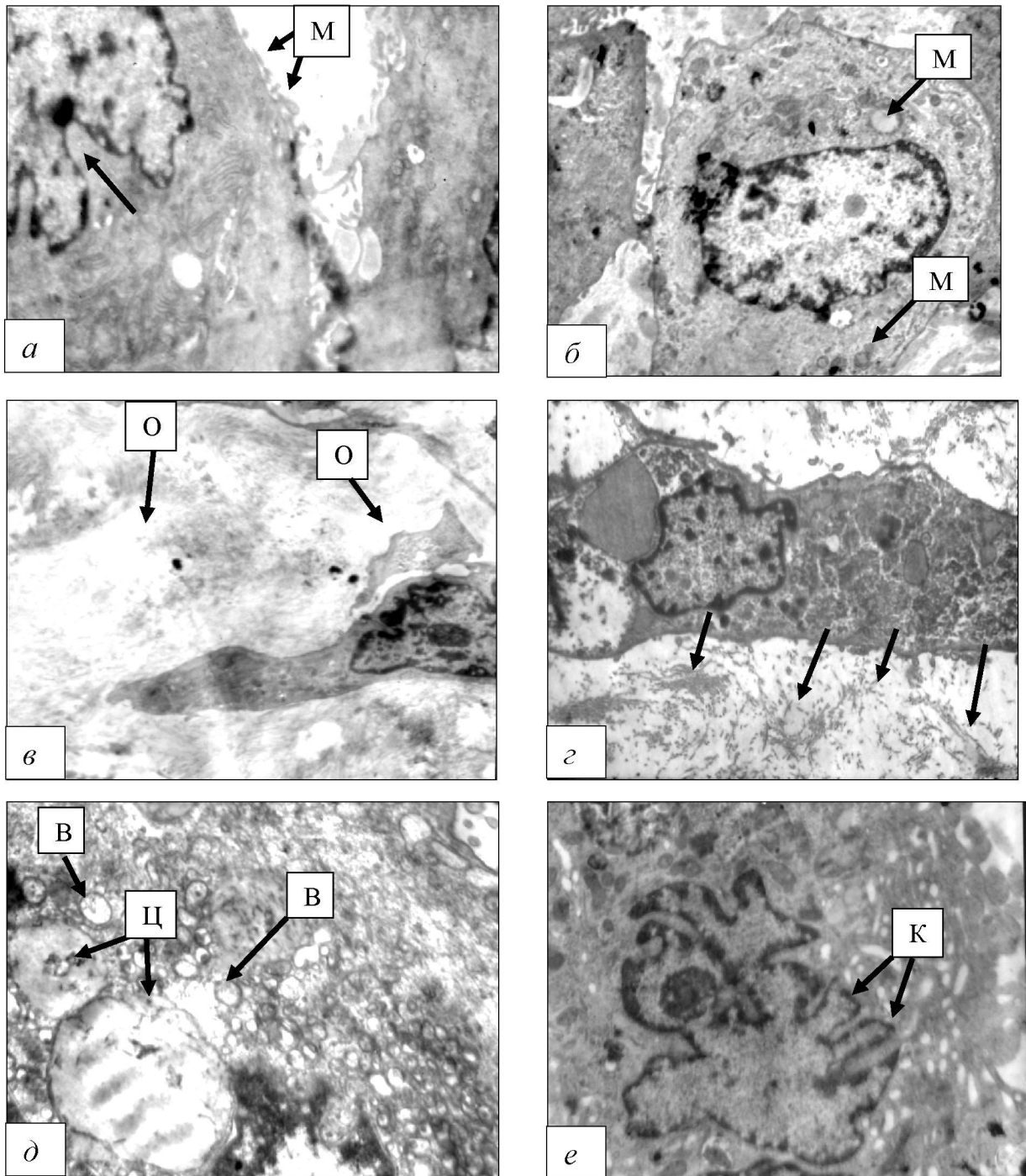


Рисунок 9 — Ультраструктурные особенности внеплатарных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и преждевременном излитии околоплодных вод: *a* — уменьшение и укорочение микроворсинок (М) в амниоцитах, ТЭМ, $\times 6000$; *б* — митохондрии (М) в цитоплазме амниоцитов, ТЭМ, $\times 4500$; *в* — отёк (О) в компактном слое, ТЭМ, $\times 4400$; *г* — дезориентация и фрагментация коллагеновых волокон в перичеселлюлярном пространстве, ТЭМ, $\times 7500$; *д* — вакуолизированный цитотрофобласт: вакуоли (В), расширенные цистерны (Ц) эндоплазматического ретикулаума, ТЭМ, $\times 16\ 000$; *е* — клазмотоз (К) в децидуальной клетке, ТЭМ, $\times 16000$

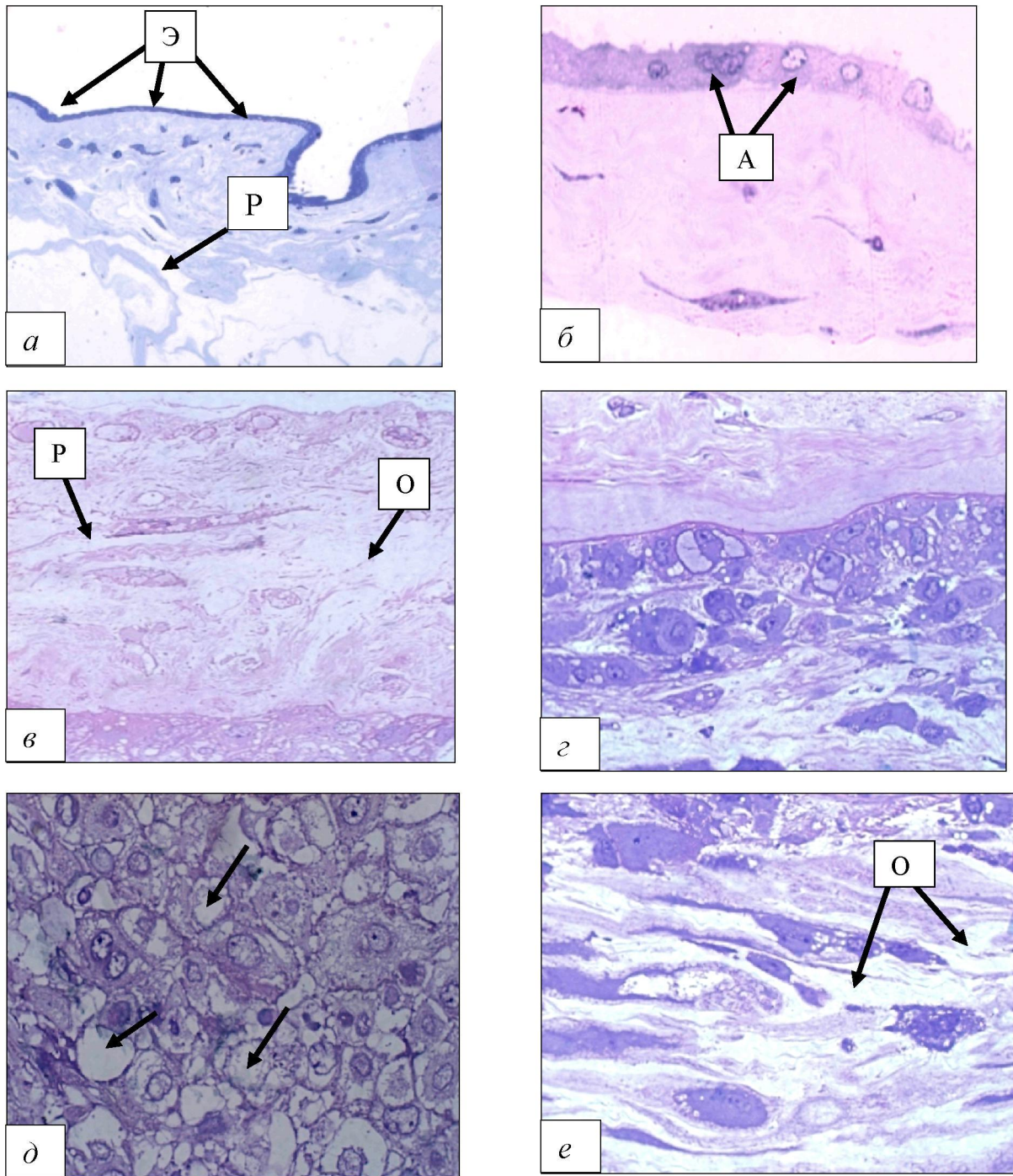


Рисунок 10 — Патоморфология внеплатцарных оболочек последов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без преждевременного излития околоплодных вод (II группа): *а* — уплощение амниотического эпителия (Э) и разволокнение (Р) компактного слоя, полутонкий срез, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *б* — дистрофические изменения амниоцитов (А), полутонкий срез, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 1000$; *в* — отёк (О) и разволокнение (Р) компактного слоя, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *г* — гипоплазия цитотрофобластического слоя, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *д* — выраженная вакуолизация клеток цитотрофобласта, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 1000$; *е* — децидуальный слой: отёк (О), окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 1000$

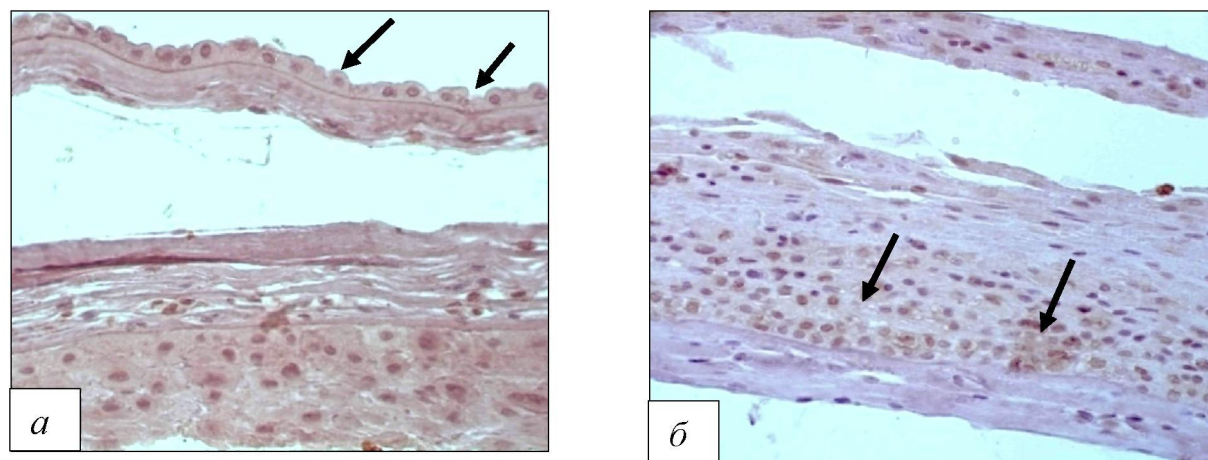


Рисунок 11 — Экспрессия ММП-9 в структурах внеплацентарных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани без преждевременного излития околоплодных вод: *а* — умеренная экспрессия ММП-9 клетками амниотического эпителия, непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 100$; *б* — экспрессия ММП-9 клетками трофобласта, непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 200$

Ультраструктурные характеристики плодных оболочек у пациенток II группы не имели существенных различий с аналогами в группе I. Микроворсинки амниотического эпителия уменьшены, укорочены, с участками деструкции (рис. 12, *а*), цистерны эндоплазматического ретикулума расширены, митохондриальные кристы в состоянии деструкции. Фибробласты имеют компактный слой с инвагинатами нуклеолеммы ядра, незначительным объемом цитоплазмы и короткими отростками (рис. 12, *б*). Выявлены нарушение упорядоченного хода, уменьшение объема и очаги деструкции волокнистых структур (рис. 12, *б*). Клетки цитотрофобластического слоя — с расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума, вакуолизированной цитоплазмой (рис. 12, *в*) и эухромными ядрами овальной или округлой формы. Встречались кариопикноз и кариолизис (рис. 12, *г*). Клетки децидуального слоя дистанцированы друг от друга (рис. 12, *д*).

Цитоплазма и плазмолемма имеют многочисленные инвагинаты, выступающие в перичеллюлярное пространство наподобие микровилл (рис. 12, *е*).

Ядра клеток крупные, неправильной формы, преимущественно эухромные, с одним-двумя ядрышками. В цитоплазме визуализируются элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума и рибосомы (рис. 12, *е*).

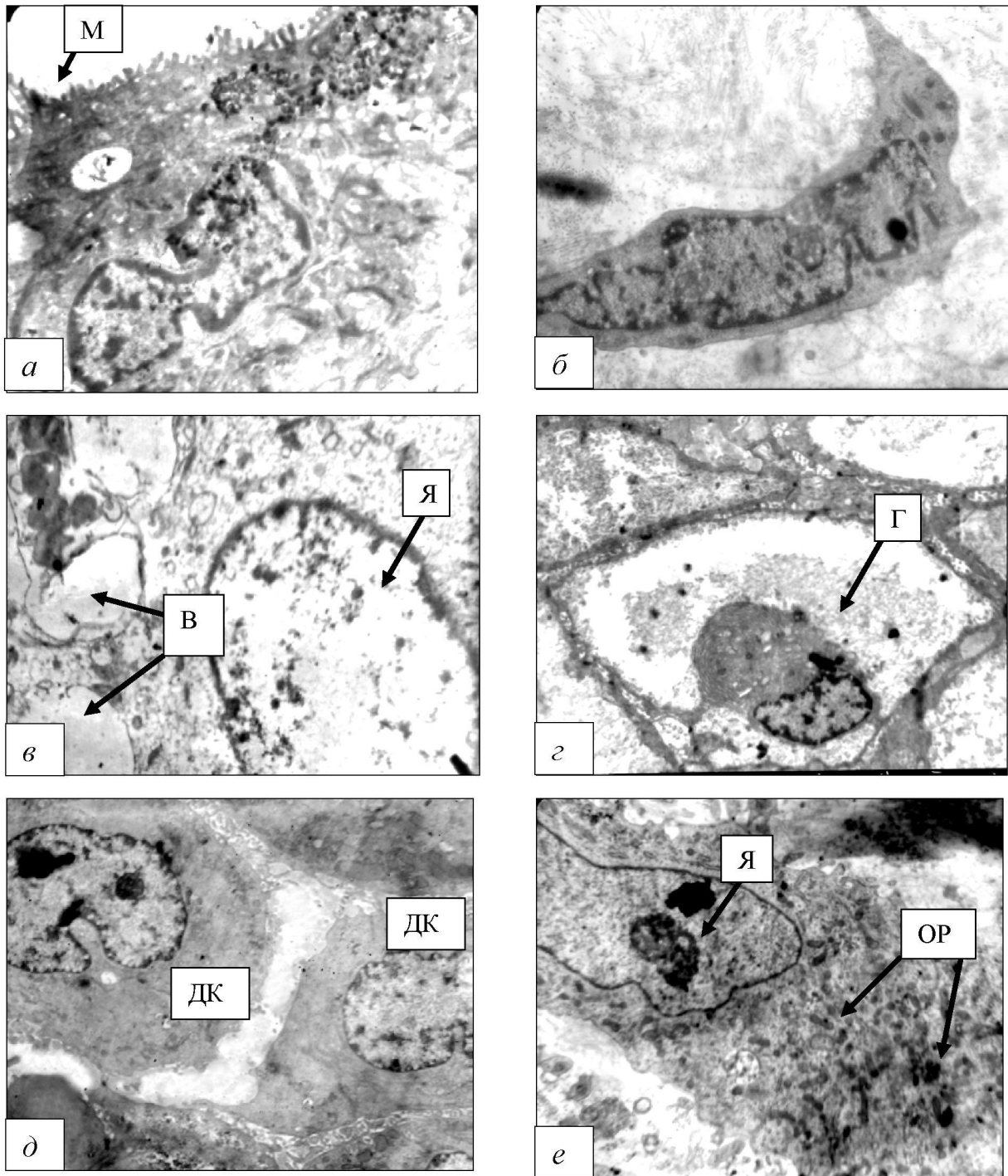


Рисунок 12 — Ультраструктура внеплацентарных оболочек последов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани без преждевременного излития околоплодных вод: *a* — уменьшение и укорочение микроворсинок (М) в амниоцитах, срок, ТЭМ, $\times 11\,500$; *б* — фибробласт в компактном слое, ТЭМ, $\times 16\,100$; *в* — клетка вакуолизированного (В) цитотрофобласта с эухромным ядром (Я), ТЭМ, $\times 14\,500$; *г* — гомогенизация (Г) цитоплазмы цитотрофобласта, ТЭМ, $\times 5\,400$; *д* — децидуальные клетки (ДК), ТЭМ, $\times 6\,000$; *е* — органеллы (ОР) децидуальной клетки, эухромное ядро (Я), ТЭМ, $\times 16\,000$

В большинстве последов группы сравнения в плодовых оболочках преобладали воспалительные изменения. Parietalный децидуит отмечен в 81,8% случаев, что достоверно превышало частоту указанной патологии в контрольной ($p_{к-гр.ср} = 0,004$; ОР 2,357; 95% ДИ 1,058–5,251) и II группах ($p_{гр.ср-II} = 0,002$, ОР 2,659; 95% ДИ 1,149–6,152,), но не имело статистических отличий от показателей I группы ($p_{гр.ср-I} = 0,20$; ОР 1,406; 95% ДИ 0,6205–3,187). Частота встречаемости восходящего бактериального инфицирования с развитием париетального хориоамнионита (68,2%) была достоверно выше показателей контрольной ($p_{гр.ср-к} = 0,000$; ОР 2,429; 95% ДИ 1,376–4,286) и II групп ($p_{гр.ср-II} = 0,000$; ОР 2,545; 95% ДИ 1,394–4,647). Внеплацентарные оболочки последов данной группы визуально соответствовали таковым в первой. В 36,4% случаев они были утолщены за счет отёка (22,7%) либо склероза компактного слоя (13,6%), имели желтоватый цвет и снижение прозрачности.

Гистологически в них выявлены очаговая пролиферация эпителия амниона (рис. 13, а), в компактном слое — упорядоченное расположение коллагеновых волокон, отек экстрацеллюлярного матрикса (рис. 13, б), лимфолейкоцитарная инфильтрация децидуального и цитотрофобластического слоев, ограниченная псевдобазальной мембраной (рис. 13, в), вакуолизация клеток цитотрофобластического слоя (рис. 13, г). В последнем встречались атрофичные, склерозированные ворсины (рис. 13, д). Децидуальная оболочка — неравномерной толщины, с мелкоочаговыми кровоизлияниями и очаговым отёком, умеренно выраженными дистрофическими изменениями децидуальных клеток (рис. 13, е).

Уровень экспрессии ММП-9 в клетках внеплацентарных оболочек был достоверно выше контрольных значений (амниоциты: $p_{гр.ср-к} = 0,000$; цитотрофобласт: $p_{гр.ср-к} = 0,000$) и показателей I (амниоциты: $p_{гр.ср-I} = 0,000$; цитотрофобласт: $p_{гр.ср-I} = 0,000$) и II групп (амниоциты: $p_{гр.ср-II} = 0,001$; цитотрофобласт: $p_{гр.ср-II} = 0,001$ (см. табл. 24, рис. 14).

Амниотический эпителий отличался полиморфизмом формы и величины клеток. Коллагеновые волокна компактного слоя были правильно ориентированы, формировали полноценные пучки, фибробласты имели хорошо выраженные отростки (рис. 15, а).

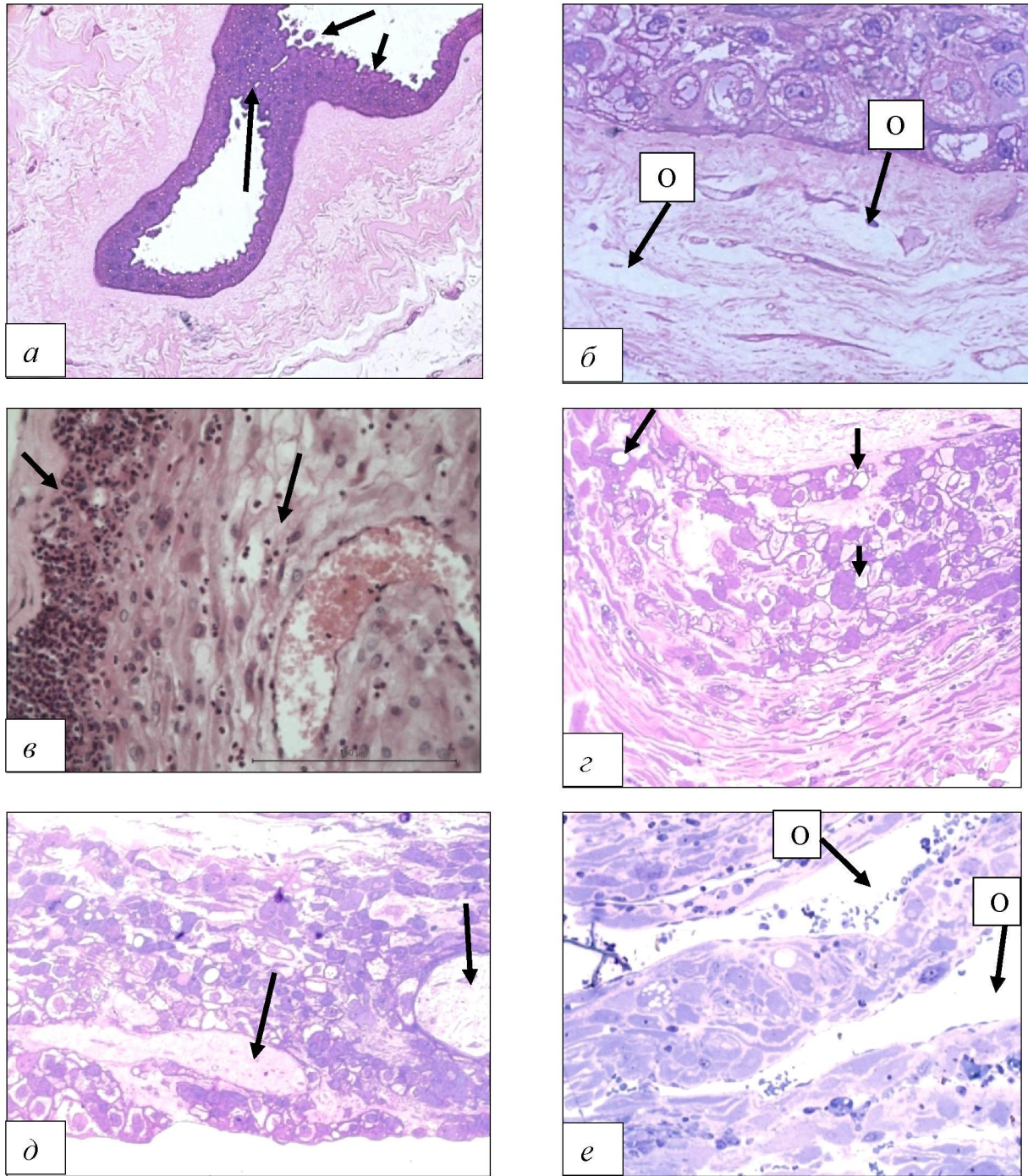


Рисунок 13 — Патоморфология внеплацентарных оболочек последов из группы сравнения (женщины без недифференцированной дисплазии соединительной ткани с преждевременным излитием околоплодных вод): *a* — пролиферация амниотического эпителия, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *b* — отёк (O) компактного слоя, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 1000$; *v* — лимфолейкоцитарная инфильтрация децидуального и цитотрофобластического слоев, окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$; *z* — преобладание вакуолизованных форм цитотрофобласта, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *d* — склерозированные ворсины в цитотрофобластическом слое, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 400$; *e* — отёк (O) децидуальной оболочки, дистрофические изменения децидуальных клеток, окр. метиленовым синим, азуром II, фуксином основным, $\times 1000$

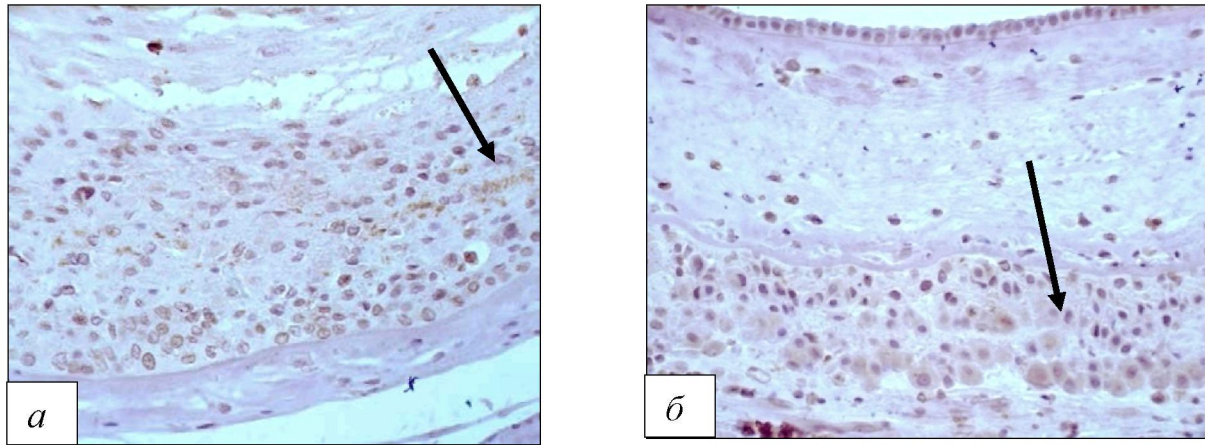


Рисунок 14 — Экспрессия ММП-9 в структурах внеплацентарных оболочек последов при преждевременном излитии околоплодных вод у женщин без недифференцированной дисплазии соединительной ткани (группа сравнения): *а* — в клетках цитотрофобласта, непрямая иммунопероксидазная реакция; $\times 400$; *б* — в амниотическом эпителии и клетках цитотрофобласта, непрямая иммунопероксидазная реакция; СМ, $\times 400$

Цитотрофобластический слой представлен эозинофильными и вакуолизированными клетками с сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами в межклеточном пространстве. Децидуальные клетки содержали многочисленные рибосомы, каналцы эндоплазматического ретикулума и полисомы в цитоплазме (рис. 15, *б*).

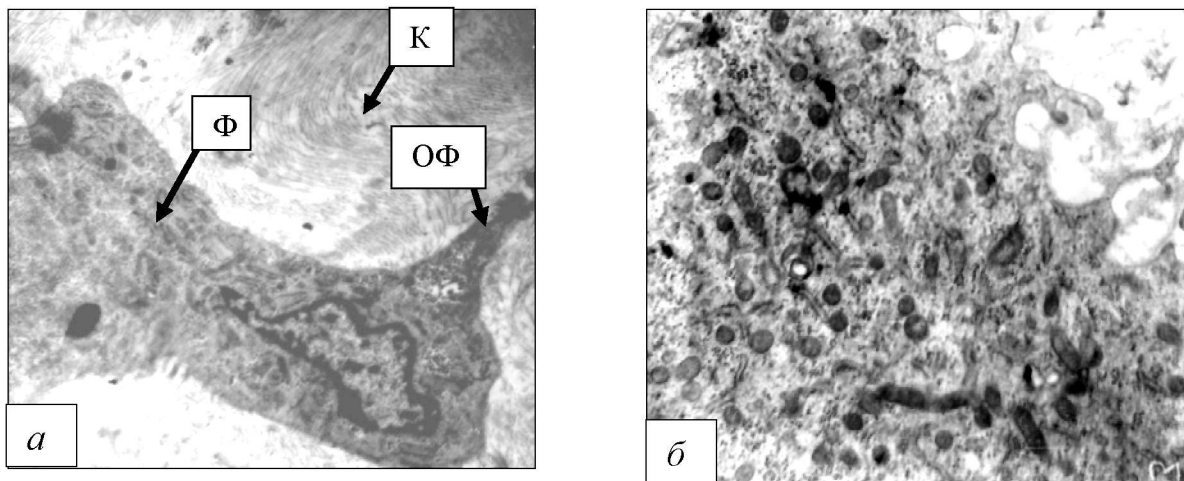


Рисунок 15 — Ультраструктура внеплацентарных оболочек последов при преждевременном излитии околоплодных вод у женщин без недифференцированной дисплазии соединительной ткани (группа сравнения): *а* — фибробласт (Ф) с отростком (ОФ) и перицеллюлярно расположенными коллагеновыми (К) волокнами, ТЭМ, $\times 8600$; *б* — ультраструктура клетки децидуального слоя, ТЭМ, $\times 24000$

Таким образом, на основании комплексного морфологического исследования с применением иммуногистохимического метода и электронной микроскопии детально изучены морфологические особенности внеплацентарных оболочек последов от женщин с нДСТ (I и II группы). Патоморфологические изменения выявлены на разных уровнях структурной организации. Наиболее существенными из них являются дезориентация и фрагментация коллагеновых структур компактного слоя, деструктивные изменения щеточной каёмки амниотического эпителия, субамниальный отёк, преобладание вакуолизированных форм цитотрофобласта. Перечисленные структурные изменения сопровождались увеличением экспрессии ММП-9 амниоцитами и клетками цитотрофобласта внеплацентарных оболочек.

Следовательно, нарушение гистоархитектоники плодных оболочек у женщин I и II групп с нДСТ на фоне местной экспрессии ММП-9, ответственной за ремоделинг экстрацеллюлярного матрикса, следует расценивать как морфологический субстрат дисплазии соединительной ткани, а саму нДСТ считать одним из звеньев патогенеза ПРПО и ПР.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным литературы, ПРПО (по МКБ-Х — О42) является наиболее частой причиной инициации ПР [39, 97, 107, 127, 175]. В этиопатогенезе разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности конечной точкой приложения являются элементы соединительной ткани плодных оболочек, определяющие их прочностные характеристики [80, 131, 142]. Этиопатогенетические моменты ПРПО широко изучались в общей популяции женщин.

Распространенность нДСТ (по МКБ-Х — М35.9) в популяции составляет от 20 до 80% [2, 27, 189].

Роль синтеза коллагена, белков, аминокислот, макро- и микроэлементов, участвующих в процессах фибриллогенеза при нДСТ как причина ПРПО при недоношенной беременности изучена мало, что послужило поводом для нашего исследования.

С целью установления новых звеньев патогенеза ПРПО при недоношенной беременности у женщин с нДСТ на основании изучения процессов ремоделирования коллагена в различных биологических субстратах, состояния антиоксидантной системы, разработки прогностических критериев диагностики нДСТ, прогноза осложнений беременности и перинатальной патологии мы провели дифференцированный анализ различных клинических и лабораторных показателей у 183 женщин при беременности в сроки 22–36 и 40 недель. I группу составили 50 пациенток с нДСТ и ПИОВ; II группу — 50 женщин с нДСТ и без ПИОВ. В контрольную группу вошли 33 соматически здоровых беременных с физиологическим течением гестации, в группу сравнения — 50 беременных с ПИОВ без признаков нДСТ.

Во всех исследуемых группах подавляющее большинство женщин находились в активном репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток I группы составил 30 [26; 34] лет, II — 31 [25; 34] год, контрольной группы — 26 [24; 30] лет, группы сравнения — 28 [23; 34] лет ($p_{к-I} = 0,028$; $p_{к-II} = 0,016$; $p_{к-I,II} = 0,01$).

Изучение спектра экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах показало, что четыре и более патологии имели все женщины с нДСТ, тогда как в группе контроля и в группе сравнения таких пациенток не было ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,000$).

На момент обследования практически здоровыми были лишь 13 (39,4%) женщин контрольной группы и 25 (50,0%) — группы сравнения ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,000$).

По данным Д. Ю. Латышева и др. (2016), С. Н. Стяжкиной, Э. Е. Егоровой (2016), О. В. Шестаковой, Ф. К. Тетелютиной (2016) [28, 117, 128], наиболее распространёнными признаками дизэмбриогенеза, относящимися к группе нарушений соединительной ткани, являются костно-суставные изменения.

Ортопедическое исследование беременных со сколиотической болезнью позволило получить информацию о характере и частоте основных симптомов патологии, характеризующих состояние позвоночника и таза, а именно: асимметрию туловища (разный уровень стояния ключиц, молочных желёз, лопаток, ягодиц; сглаженность одного из треугольников талии; кососмещённый ромб Михаэлиса, укорочение одного нижнего размера).

Сколиотическая болезнь у женщин с нДСТ встречалась в 18,7 раза чаще, чем у здоровых беременных без патологии соединительной ткани.

Согласно МКБ-Х (1998), кососмещённый (кососуженный таз) (по МКБ-Х — О33.0) может привести к диспропорции костей таза и размеров плода. Современное акушерство относит эту форму таза к редко встречающейся [76].

Мы, однако, диагностировали кососмещённые тазы так же часто, как и сколиоз ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,000$).

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII) был представлен сколиотической болезнью у 85,0% женщин I и II групп, что было достоверно выше, чем в контроле ($p_{к-І,ІІ} = 0,000$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,000$), остеохондрозом позвоночника — у 19,0% ($p_{к-І,ІІ} = 0,040$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,003$), гипермобильность суставов — 19,0% ($p_{к-І,ІІ} = 0,040$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,003$), симфизитом при данной беременности — 15,0% ($p_{к-І,ІІ} = 0,005$; $p_{гр.ср-І,ІІ} = 0,019$). Кососмещённый таз

встречался у 85,0% женщин I и II групп, что было достоверно выше, чем в контроле ($p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 5,584$; 95% ДИ 2,845–10,96; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 7,958$; 95% ДИ 4,01–16,0; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II} 5,006$; 95% ДИ 2,7–9,3; $p_{гр.ср-II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-II} 7,081$; 95% ДИ 3,7–13,5; $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 3,163$; 95% ДИ 2,1–4,8; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$; $OR_{гр.ср-I,II} 4,293$; 95% ДИ 2,7–6,7). Относительный риск развития кососмещённого таза у женщин с нДСТ был в 3,2 раза выше, чем у женщин группы контроля, и в 4,3 выше, чем у пациенток группы сравнения.

Класс XVII включал большое количество пороков развития, деформаций и хромосомных нарушений. МАРС имели место у 15,0% пациенток с нДСТ, что было достоверно выше этого показателя у женщин без нДСТ ($p_{к-I,II} = 0,041$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,019$). Готическое нёбо, неправильный прикус достоверно чаще выявлялись у обследованных с нДСТ (готическое нёбо: $p_{к-I,II} = 0,040$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,003$; неправильный прикус: $p_{к-I,II} = 0,001$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Плоскостопием страдали 38,0% женщин с нДСТ, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы и группы сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врождённых пороков сердца отмечено многими авторами [59, 141, 151, 158, 176, 177]. Врождённые пороки сердца были диагностированы у 13,0% пациенток с нДСТ, в контрольной группе и группе сравнения — в 3,03 и 2,0% соответственно ($p_{гр.ср-I,II} = 0,021$). Нарушения сердечного ритма (синдром Wolff — Parkinson — White — WPW, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, экстрасистолия) достоверно чаще имели место у пациенток I (20,0%) и II групп (44,0%) по сравнению с контрольной и группой сравнения, в которых указанная патология встречалась в 3,03 и 2,0% случаев соответственно ($p_{к-I} = 0,000$; $p_{гр.ср-I} = 0,000$; $p_{к-II} = 0,021$; $p_{гр.ср-II} = 0,004$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу встречалась у 37,0% женщин с нДСТ, по гипертоническому типу — у 17,0%, что было достоверно выше, чем у пациенток без нДСТ ($p_{к-I,II} = 0,000$, $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Варикозное расширение вен нижних конечностей также достоверно чаще встречалось у пациенток с нДСТ, составляя 34,0% у женщин I и 42,0% — II группы,

тогда как в контрольной группе варикозно расширенные вены имели только 6,06% пациенток, а в группе сравнения — 8,0% ($p_{к-I} = 0,005$; $p_{гр.ср-I} = 0,003$; $p_{к-II} = 0,000$; $p_{гр.ср-II} = 0,000$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

Новообразования — невусы (II класс) имели 100,0% обследованных I и II групп, тогда как в группе контроля они наблюдались лишь у 21,21% пациенток ($p_{к-I,II} = 0,000$), в группе сравнения — у 34,0% ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Риск развития новообразований в группе женщин с нДСТ по сравнению с контрольной составил 25,2 ($OR_{к-I,II} 25,22$; 95% ДИ 3,683–142,7), с группой сравнения 29,0 ($OR_{гр.ср-I,II} 29,02$; 95% ДИ 4,202–200,4).

Болезнями органов пищеварения (кариес зубов, гастрит, желчнокаменная болезнь) достоверно чаще страдали пациентки I и II групп.

Миопия (класс VII) достоверно чаще встречалась у пациенток I и II групп (74,0 и 48,0% соответственно) по сравнению с группой контроля — 9,09% и сравнения — 10,0% ($p_{к-I} = 0,000$; $p_{к-II} = 0,000$; $p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$).

На момент обследования гестационным пиелонефритом и/или обостренным хроническим пиелонефритом страдали 6,06% женщин контроля и 44,0% группы сравнения. У обследованных с нДСТ хронический пиелонефрит встречался в 28,0% случаев ($p_{к-I} = 0,008$; $p_{к-II} = 0,030$; $p_{гр.ср-II} = 0,030$; $p_{к-I,II} = 0,011$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,039$). Обращает внимание значительный показатель хронической патологии почек у женщин без нДСТ с ПИОВ (группа сравнения), подчёркивая роль инфекции для ПРПО. Риск развития пиелонефрита у пациенток с нДСТ был в 1,3 выше, чем у женщин контрольной группы ($p_{к-I,II} = 0,011$, $OR_{к-I,II} 1,335$; 95% ДИ 1,2–1,6).

По данным, полученным в результате исследований, можно сделать вывод, что главными фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани у наших пациенток явились скелетопатии, то есть изменения костной системы: сколиоз, кососмещённый таз встречались у 85,0% женщин, плоскостопие — у 38,0%, неправильный прикус — у 30,0%, готическое нёбо — у 19,0%, гипермобильность суставов — у 19,0%, впалая грудь — у 13,0%.

Нам удалось выяснить, что клиническими предикторами ПИОВ у женщин с нДСТ при недоношенной беременности являются отдельные проявления соединительнотканной дисплазии, а именно: миопия ($p_{I-II} = 0,009$, $OR_{I-II} 1,82$; 95% ДИ 1,1–3,0), нарушения сердечного ритма ($p_{I-II} = 0,009$, $OR_{I-II} 1,67$ 95% ДИ 1,2–2,4), кариес зубов ($p_{I-II} = 0,005$, $OR_{I-II} 2,144$; 95% ДИ 1,2–3,9), остеохондроз позвоночника ($p_{I-II} = 0,002$, $OR_{I-II} 2,006$; 95% ДИ 1,4–2,8), симфизит ($p_{I-II} = 0,004$, $OR_{I-II} 1,991$; 95% ДИ 1,5–2,7).

Средний возраст наступления менархе не отличался между группами и составлял в I основной группе 13 [13;14], во II основной — 13 [13;14], в группе контроля — 14 [12;14] лет.

Нарушения менструальной функции (альгодис-, опсо-, а-, гиперполименорея) достоверно чаще имели место у пациенток с нДСТ по сравнению с группой контроля и сравнения ($p_{к-I} = 0,010$, $OR_{к-I} 1,639$; 95% ДИ 1,2–2,2; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 2,232$; 95% ДИ 1,6–3,1; $p_{к-II} = 0,042$, $OR_{к-II} 1,521$; 95% ДИ 1,1–2,1; $p_{гр.ср-II} = 0,001$, $OR_{гр.ср-II} 2,061$; 95% ДИ 1,5–2,8; $p_{к-I,II} = 0,01$, $OR_{к-I,II} 1,318$; 95% ДИ 1,1–1,6; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,615$; 95% ДИ 1,3–2,0). У пациенток с нДСТ риск развития нарушений менструальной функции был выше 1,3–1,6 раза.

Среди гинекологической патологии у обследованных ведущее место занимали воспалительные процессы. Заболевания нижних отделов половых органов (вагинит, эндоцервицит, эктопия шейки матки, бартолинит) перенесли 10,0% женщин I и II групп. В контрольной группе указанной патологией страдали лишь 3 женщины (9,09%), в группе сравнения этот показатель был значительно выше — 86,0% ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 4,941$; 95% ДИ 2,5–10,0; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 6,665$; 95% ДИ 3,3–13,4; $p_{гр.ср-II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-II} 6,665$ 95% ДИ 3,3–13,4; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 11,24$; 95% ДИ 5,4–23,2). Воспалительными заболеваниями верхних отделов половых органов (хроническим эндомиометритом, хроническим сальпингоофоритом) страдали 13,0% пациенток I и II групп, в контрольной группе — 3 женщины (9,09%), в группе сравнения — 22 (44,0%) ($p_{к-гр.ср} = 0,001$, $OR_{к-гр.ср} 1,823$; 95% ДИ 1,3–2,5; $p_{гр.ср-I} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I} 2,124$; 95% ДИ 1,5–3,0; $p_{гр.ср-II} = 0,004$, $OR_{гр.ср-II} 1,833$; 95% ДИ 1,3–2,6;

$p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,582$; 95% ДИ 1,7–3,9). Верифицированные урогенитальные инфекции (хламидиоз, генитальный кандидоз) перенесли 16,0% беременных с нДСТ, 15,15% — контрольной и 36,0% — группы сравнения ($p_{к-гр.ср} = 0,032$, $OR_{к-гр.ср} 1,467$; 95% ДИ 1,1–2,0; $p_{гр.ср-II} = 0,009$, $OR_{гр.ср-II} 1,781$; 95% ДИ 1,3–2,5; $p_{гр.ср-I,II} = 0,012$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,919$; 95% ДИ 1,2–3,0). Таким образом, воспалительные и инфекционные заболевания половых органов достоверно чаще встречались у женщин группы сравнения, что послужило причиной ПИОВ у этих пациенток.

Ослабленные иммунные реакции, иммунный дефицит имеют место при хронизации воспалительных процессов, это резко снижает качество жизни, нарушает репродуктивное здоровье, включая крайнюю его степень – бесплодие. 20 (20,0%) женщин с нДСТ страдали бесплодием, при этом первичное бесплодие встречалось у 14,0% из них. В контрольной группе эта патология диагностирована у одной пациентки (3,03%), тогда как в группе сравнения — у 20,0% женщин ($p_{к-гр.ср} = 0,042$, $OR_{к-гр.ср} 1,659$; 95% ДИ 1,3–2,2; $p_{к-I} = 0,028$).

Беременность была первой у 17,0% пациенток с нДСТ, у 42,42% женщин контрольной и у 18,0% — группы сравнения. Повторнобеременными в контрольной группе были 57,58% женщин, в группе сравнения — 82,0%, в группах с нДСТ — 83,0%.

Репродуктивный анамнез повторнобеременных I и II групп был более отягощён в сравнении с анамнезом женщин группы контроля и группы сравнения. Самопроизвольные ранние выкидыши имели место у 21,0% пациенток с нДСТ, у 16,0% — в группе сравнения и у 3,0% — в контрольной группе ($p_{к-I,II} = 0,017$, $OR_{к-I,II} 1,373$; 95% ДИ 1,2–1,6). Поздние выкидыши в анамнезе имели 16 (16,0%) женщин с нДСТ и 3 пациентки группы сравнения, в контрольной группе был один поздний выкидыш ($p_{к-I,II} = 0,037$, $OR_{к-I,II} 1,311$; 95% ДИ 1,1–1,5). ПР в анамнезе произошли у 35 (35,0%) женщин с нДСТ и у 11 (22,0%) пациенток группы сравнения. В контрольной группе ПР произошли у одной пациентки (3,03%) ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,466$; 95% ДИ 1,3–1,7). Своевременные роды

в анамнезе пациенток контрольной группы встречались у 54,55% случаев, в группе сравнения — в 62,0%, у женщин I и II групп — в 47,0% случаев.

Течение настоящей беременности было осложнено у всех (100,0%) женщин I и II групп, а также у всех (100,0%) пациенток группы сравнения. В контрольной группе осложнения при настоящей беременности были у 16 (48,48%) женщин ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 10,62$; 95% ДИ 4,6–24,6; $p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 10,62$; 95% ДИ 4,6–24,6; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II} 10,62$; 95% ДИ 4,6–24,6; $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 20,28$; 95% ДИ 8,6–47,8).

Дисплазия соединительной ткани, по данным многих авторов [2, 3, 62, 81, 93, 111, 175], является причиной развития грозных осложнений беременности и родов. Наши исследования подтверждают это.

Рвота беременных встречалась у 39,0% женщин с нДСТ, тогда как в группе контроля наблюдалась у одной пациентки (3,03%), в группе сравнения — у 3 женщин (6,0%) ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,502$; 95% ДИ 1,3–1,8; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,644$; 95% ДИ 1,4–2,0).

Угроза прерывания беременности на ранних сроках имела место в группе сравнения, I и II группах и составила 32,0 и 55,0% соответственно. В контрольной группе угрожающее прерывание беременности на ранних сроках было у 1 пациентки ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,702$; 95% ДИ 1,4–2,1). Риск прерывания беременности у женщин с нДСТ был в 1,7 выше, чем у пациенток контрольной группы. Угрожающий поздний выкидыш в группе контроля был у одной беременной (3,03%). Угроза прерывания беременности во II триместре возникала у пациенток с нДСТ в 59,0% случаев ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,775$; 95% ДИ 1,4–2,2).

В группе здоровых пациенток (контрольная группа) угроза ПР наблюдалась у одной женщины (3,03%). В группе сравнения угрожающие ПР имели место в 100,0% случаев, так как у всех женщин этой группы имело место инфицирование плодного пузыря и ПИОВ. У 50 (100,0%) женщин с нДСТ (I группа) также имела место угроза ПР на фоне ПИОВ. Угрожающие ПР осложнили беременность 82,0% женщин II группы ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 33,33$ 95% ДИ 4,8–230,0; $p_{к-I} = 0,000$, $OR_{к-I} 33,33$; 95% ДИ 4,8–230,0; $p_{к-II} = 0,000$, $OR_{к-II}$

4,556; 95% ДИ 2,5–8,1; $p_{гр.ср-II} = 0,014$; $p_{I-II} = 0,014$, $p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 4,616$; 95% ДИ 2,6–8,3).

ИЦН имела место у 30,0% женщин с нДСТ. В контрольной группе ИЦН встречалась у одной пациентки (3,03%) ($p_{к-I,II} = 0,001$, $OR_{к-I,II} 1,424$ 95% ДИ 1,2–1,7).

При нДСТ часто наблюдается плацентарная недостаточность [2, 62, 93, 110]. В наших исследованиях хроническая плацентарная недостаточность достоверно чаще имела место у пациенток с нДСТ по сравнению с группой контроля и сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 2,344$; 95% ДИ 1,7–3,2; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,17$; 95% ДИ 1,6–3,0). При этом происходило нарушение маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики, транспортной, трофической, эндокринной, метаболической функций плацент, что приводило к дистрессу плода ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,466$; 95% ДИ 1,3–1,7; $p_{гр.ср-I,II} = 0,022$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,34$; 95% ДИ 1,1–1,6) и задержке его роста ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,502$; 95% ДИ 1,3–1,8; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,54$; 95% ДИ 1,3–1,9).

Железодефицитная анемия к III триместру имела место у 76,0% женщин с нДСТ, что достоверно выше, чем этот показатель у женщин контрольной группы ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 2,033$; 95% ДИ 1,5–2,7) и группы сравнения ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 2,923$; 95% ДИ 2,1–4,0). Возникновение анемии, очевидно, связано со сниженной выработкой плацентарных гормонов и нарушением функций фетоплацентарного комплекса [129].

Угрожающие ПР ($p_{I-II} = 0,014$), дистресс плода ($p_{I-II} = 0,001$, $OR_{I-II} = 2,012$; 95% ДИ 1,4–2,9), задержка роста плода ($p_{I-II} = 0,04$, $OR_{I-II} = 1,564$; 95% ДИ 1,1–2,3) достоверно чаще встречались в группе женщин с нДСТ при ПИОВ. Риск дистресса плода при дородовом излитии околоплодных вод у пациенток с нДСТ был в 2 раза выше, чем у обследованных с нДСТ без ПИОВ, задержка роста плода – в 1,6 раза.

Своевременными родами и рождением доношенных детей закончилась беременность у пациенток с нДСТ в 29% случаев и у 100,0% женщин контрольной группы ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 38,32$; 95% ДИ 5,4–272,1). В группе сравнения свое-

временные роды имели место лишь у двоих пациенток с ПИОВ ($p_{гр.ср-I,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-I,II} 1,568$; 95% ДИ 1,3–1,9). ПР в сроки гестации 22–27 недель 6 дней завершили беременность у 13,0% пациенток с нДСТ и у 18,0% женщин группы сравнения. В контрольной группе ПР в эти сроки гестации не было ($p_{к-I,II} = 0,031$). В 28–34 недели 6 дней беременности были родоразрешены 34,0% женщин с нДСТ и 56,0% – группы сравнения. ПР в контрольной группе в 28–34 недели 6 дней гестации не было ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,011$). В 35–36 недель 6 дней беременности родили преждевременно 24 (24,0%) пациентки с нДСТ и 11 (22,0%) женщин группы сравнения ($p_{к-гр.ср} = 0,005$; $p_{к-I,II} = 0,002$). Своевременные роды произошли у 29,0% обследованных с нДСТ, при этом основная доля родивших своевременно (89,66%) приходилась на II группу, то есть на женщин, у которых не было ПИОВ. В группе сравнения 48 пациенток родили преждевременно. Все они имели ПИОВ. Этот факт указывает на огромную значимость ПИОВ в несвоевременном развитии родовой деятельности, что согласуется с мнением многих исследователей [39, 97, 107, 127, 136].

Осложнения в родах (патологический прелиминарный период, слабость и дискоординация родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, клиническое несоответствие головки плода и таза, острая интранатальная гипоксия плода, разгибательные вставления головки, тазовое предлежание, поперечное положение, аномалии отделения и выделения последа, травмы шейки матки, стенок влагалища и промежности) были зарегистрированы у 80 (80,0%) женщин I и II групп, в группе контроля — у 8 (24,24%). Таким образом, осложнения в родах у пациенток с нДСТ встречались в 3,3 раза чаще, чем в контрольной группе.

Показаниями к плановому оперативному родоразрешению у женщин с нДСТ являлся рубец на матке (у 4 женщин — 4,0%), миопия высокой степени (у 3 — 3,0%), хроническая плацентарная недостаточность (у 9 — 9,0%) в сочетании с задержкой роста плода, неправильное положение плода (у 2 — 2,0%). Достоверно отличалось количество выполненных операций у пациенток II группы по сравнению с контролем ($p_{к-II} = 0,029$, $OR_{к-II} 1,556$; 95% ДИ 1,1–2,1). Относи-

тельный риск планового оперативного родоразрешения у женщин с нДСТ без дородового излития вод был в 1,6 раза выше, чем у женщин контрольной группы. Это обусловлено патологией соединительной ткани.

Экстренное родоразрешение путём кесарева сечения было выполнено у 20 (20,0%) женщин с нДСТ по поводу слабости родовой деятельности (2,0%), острой интранатальной гипоксии плода (9,0%), клинически узкого таза (3,0%), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (8,0%). В контрольной группе экстренных операций кесарева сечения не было. Относительный риск экстренного оперативного родоразрешения путём кесарева сечения был в 1,4 раза выше у пациенток с нДСТ по сравнению с женщинами контрольной группы ($p_{к-I,II} = 0,004$, $OR_{к-I,II} 1,413$; 95% ДИ 1,3–1,6).

Следовательно, анамнез, клиническое течение беременности и родов у пациенток с нДСТ отличались от течения беременности и родов у женщин без указанной патологии.

Всего родилось 183 ребёнка (соответственно по группам: контрольная — 33, группа сравнения — 50, I — 50, II — 50).

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 25 до 40 недель.

Средняя масса доношенных новорождённых в I группе составила 2670,0 [2600,0; 3200,0] г, во II группе — 3055,0 [2900,0; 3300,0] г, в группе контроля 3360,0 [2850,0; 4270,0] г, в группе сравнения — 3030,0 [2410,0; 3650,0] г. Достоверная разница в массе родившихся доношенных детей была между контрольной и I, контрольной и II группами ($p_{к-I} = 0,01$; $p_{к-II} = 0,001$). Это согласуется с данными других авторов [61], которые сообщают, что масса детей у женщин с нДСТ ниже, чем у женщин при отсутствии такой патологии.

При сравнении массы тела недоношенных детей весовой категории 500,0–999,0 г выявлено, что средняя масса тела у новорождённых группы сравнения по отношению к массе тела детей I группы была достоверно ниже ($p_{гр.ср-I} = 0,006$). В весовой категории 1500,0–1999,0 г достоверно меньше весили дети группы сравнения по отношению ко II группе ($p_{гр.ср-II} = 0,005$). Дети с мас-

сой от 2000,0 до 2499,0 г имели достоверно меньшую массу тела в группе сравнения по отношению к I и II группам ($p_{гр.ср-I} = 0,048$; $p_{гр.ср-II} = 0,016$).

Число больных детей в раннем неонатальном периоде в связи с отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде (класс XVI), достоверно чаще встречалось в I и II группах и в группе сравнения относительно контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$, $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Асфиксия, врождённая пневмония, конъюнктивиты, энтероколиты, дыхательные расстройства преобладали у детей группы сравнения. Это согласуется с данными других авторов [8, 40, 60, 77, 98, 147]. Дети I и II групп часто переносили асфикию при рождении ($p_{к-I,II} = 0,000$), были маловесными ($p_{к-I,II} = 0,000$), имели дыхательные расстройства ($p_{к-I,II} = 0,042$), при этом дети I группы, родившиеся от матерей с нДСТ с ПИОВ страдали указанной патологией достоверно чаще, чем новорождённые II группы от матерей с нДСТ, но без ПИОВ ($p_{I-II} = 0,016$; $p_{I-II} = 0,04$; $p_{I-II} = 0,017$ соответственно).

В структуре перинатальной заболеваемости одно из важнейших мест по частоте и значимости для дальнейшей жизни человека занимают перинатальные поражения ЦНС, частота которых составляет до 60–80% всех заболеваний в детском возрасте [169].

Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза как самые ранние признаки перенесенной антенатальной гипоксии диагностированы у 61,0% детей I и II групп, преобладая у детей I группы, которые рождались после ПИОВ ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,816$; 95% ДИ 1,5–2,2; $p_{I-II} = 0,000$, $OR_{I-II} 2,913$ 95% ДИ 1,6–5,3). Относительный риск возникновения болезней нервной системы у новорождённых I и II групп был в 1,8 раза выше по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,816$; 95% ДИ 1,5–2,2).

Врождённая патология отличается чрезвычайным разнообразием, известно множество пороков и аномалий развития. Распространённость пороков развития плода в России к концу XX века достигла 15%, а их удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составил не менее 20% [17]. Они вы-

являются во всех системах организма как в виде единичных, так и в составе комплексов множественных пороков.

Причинами возникновения аномалий развития могут служить генетические, инфекционные, экологические факторы, тератогенное действие некоторых препаратов, недостаточность маточно-плацентарного кровообращения [10, 63, 162].

Врождённые аномалии развития достоверно чаще имели место у детей I и II групп относительно группы контроля и сравнения ($p_{к-I,II} = 0,004$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,048$). Относительный риск пороков развития у детей I и II групп был в 1,4 раза выше по сравнению с детьми контроля ($OR_{к-I,II} 1,361$, 95% ДИ 1,163–1,593). Относительный риск возникновения пороков развития у детей I, II групп и группы сравнения составлял 1,3 ($OR_{гр.ср-I,II} 1,267$, 95% ДИ 1,055–1,570). Среди врождённых аномалий развития у детей I и II групп преобладали пороки развития системы кровообращения (17,0%), а именно в 6,0% встречалось незаращённое овальное отверстие, в 9,0% — врождённая аномалия сердечных камер и соединений, дефекты межжелудочковой, предсердной перегородки имели место в 1,0% каждый. Относительный риск развития пороков системы кровообращения у детей I и II групп по сравнению с контролем составил 1,3 ($p_{к-I,II} = 0,028$, $OR_{к-I,II} 1,32$, 95% ДИ 1,124–1,550). Пороки развития костно-мышечной системы (врождённые деформации бедра (дисплазия тазобедренных суставов), вальгус стоп, поли- и синдактилия) имелись у 11,0% детей I и II групп ($p_{к-I,II} = 0,278$). Относительный риск развития врождённых аномалий костно-мышечной системы у детей I группы по сравнению с контролем составил 1,6 ($p_{к-I} = 0,035$, $OR_{к-I} 1,624$, 95% ДИ 1,215–2,172). Пороки развития органов пищеварения, мочеполовой системы встречались в 1,0 и 2,0% случаев соответственно.

Итак, врождённые пороки развития в пересчёте на 1 000 родившихся от матерей, страдавших нДСТ, наблюдались в 310 случаев (31,0%). Частота врождённых пороков развития у детей от 0 до 14 лет в общей популяции в Российской Федерации в 2012 г. составила 11,8 случая на 1000 родившихся (1,2%) (по данным Росстата). Данные Росстата касаются общей популяции детского населения, а не детей, рождённых женщинами с нДСТ. По РФ структуре врождённых

ных пороков развития последнего десятилетия ведущее место занимали пороки сердечно-сосудистой системы — 30–34%. Ежегодно в России рождается около 17,5 тыс. детей с различными пороками сердца, что составляет 249 на 100 000 населения [59]. Распространённость врождённых пороков сердца у детей имеет тенденцию к увеличению во всём мире [141, 151, 158, 176, 177]. Частота пороков костно-мышечной и мочеполовой системы составляет по 17–20%, на 3-м месте — пороки органов пищеварения — 7–8% [10]. Малые аномалии развития (стигмы дизэмбриогенеза): нарушение развития нижней челюсти, кривошея, вальгус стоп, полид-, синдактилия — могут рассматриваться как интегральный маркёр здоровья ребёнка. Обнаружение у ребёнка стигм развития требует настороженности в отношении формирования возможных пороков внутренних органов, требует проведения специального обследования и ранней верификации нДСТ среди детей раннего возраста, что позволит обосновывать и применять метаболическую коррекцию дисфункции соединительной ткани. К такому же выводу пришли Н. С. Лукьяненко и др. (2015) [178], изучавшие врождённые пороки развития мочевыделительной системы у детей раннего возраста и синдром нДСТ.

Итак, наличие неблагоприятных антенатальных (отягощённый соматический (нДСТ) и акушерско-гинекологический анамнез, высокая частота осложнённого течения беременности) и интранатальных факторов являлось этиологической причиной патологического состояния родившихся детей, приводило к снижению реактивности организма новорождённых. Всё это требовало тщательной оценки состояния плода и новорождённого, индивидуального подбора профилактических и лечебных мероприятий в каждом отдельном случае. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает аномалия коллагеновых структур при дисплазии соединительной ткани, занимающей на современном этапе одно из ведущих мест в патологии организма, когда при воздействии экзо- и эндогенных факторов в период онтогенеза создаются условия для формирования врождённых пороков развития. Эта проблема развёрнуто представлена в обзоре литературы М. Р. Мадиевой и Т. Х. Рымбаевой (2017) [59]. Авторы отмечают, что при нДСТ, несмотря на полиорганность поражений, ведущей патологией, сокраща-

ющей жизнь пациентов, является кардиоваскулярная. Спектр диспластических изменений сердечно-сосудистой системы довольно разнообразен. К наиболее частым из них относятся пролапс митрального клапана, ложные хорды желудочков, открытое овальное окно; к более редким — пролапс трикуспидального клапана, аневризма аорты и синусов Вальсальвы, изменение аортального клапана (пролапс, двустворчатый) и ряд других. У многих детей врождённые пороки сердца сочетаются с врождёнными аномалиями опорно-двигательного аппарата, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и другими многочисленными стигмами дизэмбриогенеза.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, соответствуя её абнормальным структурным и функциональным изменениям, приводит к нарушениям морфологии и функции органов с разнообразными клиникo-морфологическими проявлениями, откладывает большой и неблагоприятный отпечаток на течение беременности, родов и состояние новорождённых. Вопросы этиопатогенеза патологии беременности и заболеваний родившихся детей в конечном итоге сводится к состоянию элементов соединительной ткани, имеющей врождённый дефект синтеза коллагена, который предопределяет неполноценность соединительнотканного каркаса. А он, в свою очередь, в последующем в различные периоды жизни может приобрести клиническую значимость [68].

В развитии клинической симптоматики при патологических состояниях соединительной ткани, определяющим является нарушение образования коллагена, его структуры, количества и соотношения различных типов. В основе этих процессов лежат нарушения аминокислотной последовательности в полипептидной цепи, ферментативного превращения преколлагена в коллаген и образование перекрестных связей при формировании пространственной структуры этих белков [13].

Морфофункциональные изменения органов и систем существенным образом сказываются на течении процессов гестации, родов, послеродового и раннего неонатального периодов. Сама беременность является идеальной моделью для реализации прогрессивного течения дисплазии соединительной ткани: от-

мечаются прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани и их усугубление [123].

Об интенсивности обмена коллагена (основного фибриллярного белка соединительной ткани), нарушении его синтеза при нДСТ принято судить по содержанию окси- или гидроксипролина в биологических жидкостях (сыворотке крови, моче, желудочном соке, синовиальной жидкости) [14, 26, 57, 66, 68, 78, 79, 83].

Исследование содержания гидроксипролина в сыворотке крови в сроке гестации 22–36 недель показало, что рассматриваемый показатель в I группе был достоверно выше, чем в группе контроля и сравнения (I группа — 470,90 [142,5; 1479,3] нг/мл; II — 119,10 [85,7; 481,3] нг/мл; группа контроля — 142,30 [116,4; 209,7] нг/мл; группа сравнения — 51,40 [23,3; 101,4] нг/мл; $p_{гр.ср-I} = 0,001$; $p_{к-I} = 0,028$; $p_{I-II} = 0,827$; $p_{к-I,II} = 0,039$).

Изучение метаболизма соединительной ткани по уровню свободного гидроксипролина в крови свидетельствует о том, что у женщин с нДСТ по сравнению с пациентками контрольной группы и группы сравнения активация процессов распада коллагена в связи со срывом адаптационно-гомеостатических реакций при значительном количестве осложнений беременности (хроническая плацентарная недостаточность, сердечно-сосудистая патология и другие) достоверно выше и является одним из патогенетических звеньев ПРПО.

У пациентов с нДСТ содержание гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек изменялось с такой же закономерностью, как и в сыворотке крови (I группа: 25,94 [19,14; 30,89] нг/мг; II — 19,82 [9,47; 23,48] нг/мг; группа контроля — 11,43 [9,29; 14,1] нг/мг; группа сравнения — 16,54 [9,79; 20,76] нг/мг; $p_{к-I} = 0,001$; $p_{к-II} < 0,025$; $p_{к-I,II} = 0,002$; $p_{гр.ср-I} = 0,011$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,061$). Имело место достоверное увеличение уровня гидроксипролина в крови в I группе относительно группы контроля; во II группе — относительно группы контроля; в I, II группах — относительно группы контроля. Достоверных отличий показателей гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин с нДСТ и ПИОВ и без такового на момент обследования не было ($p_{I-II} = 0,061$). Повышенные показатели гидроксипролина в ткани плодных оболочек у женщин с

нДСТ отражают усиление процессов деградации коллагена на локальном уровне, свидетельствуют об активном разрушении коллагенового матрикса, о затяжном характере этого разрушения у пациентов с нДСТ по сравнению с пациентами без ДСТ и являются патогенетическим звеном ПИОВ.

Показатели гидроксипролина при ПИОВ у женщин без нДСТ не отличались от таковых в группе контроля. Указанное подчёркивает значение наличия нДСТ в вопросах этиопатогенеза ПИОВ в отличие от патогенеза излития вод при инфекции.

РІІІNP является показателем как синтеза, так и деградации коллагена III типа. Иногда пропептид коллагена III удаляется из вновь синтезированного коллагена типа III неполностью и продолжает оставаться присоединённым к некоторым молекулам, таким как РІІІNP. Известно, что его концентрация в базальной мембране выше при печёночном фиброгенезе, остром гепатите, хронических заболеваниях печени, фиброзе печени, при акромегалии, фиброзе лёгких, хроническом панкреатите и ревматологических заболеваниях, поражении почек [32, 124]. При детской дилатационной кардиомиопатии уровень аминоконцевого проколлагена пропептида III типа увеличивается с дилатацией левого желудочка и уменьшается со снижением систолической функции при дилатационной кардиомиопатии, являясь биомаркером сердечного ремоделирования у детей [181]. Большой интерес учёных и клиницистов вызывает оценка уровня сывороточного маркера обмена коллагена, а именно РІІІNP, при метаболическом синдроме, хронической сердечной недостаточности [31, 32].

Показатели РІІІNP при дисплазии соединительной ткани у беременных ранее не изучались.

Исследование содержания РІІІNP в сыворотке крови у беременных в сроках гестации 22–36 недель показало: в I основной группе оно составило 58,9 пг/мл, что достоверно выше ($p_{к-I} = 0,000$) аналогичного показателя в контрольной группе (9,4 пг/мл) и ниже, чем во II основной группе (80,2 пг/мл; $p_{I-II} = 0,000$). Уровень РІІІNP во II основной группе был достоверно выше ($p_{к-II} = 0,000$), чем в группе контроля. Изучение показателей РІІІNP у пациенток

с нДСТ как с ПИОВ, так и без такового (66,10 пг/мл) выявило их достоверное увеличение по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$).

Повышенная концентрация РИИНР, на наш взгляд, отражает усиление процессов деградации коллагена III типа у женщин с нДСТ по сравнению с таковым у пациенток без указанной патологии. РИИНР можно рассматривать как циркулирующий коллагеновый биомаркёр деградации коллагена III типа во внеклеточном матриксе системного уровня при беременности в сроках гестации 22–36 недель у женщин с нДСТ.

Нами было выявлено существенное повышение РИИНР в сыворотке крови у женщин без нДСТ с ПИОВ, связанном с инфекционным процессом в организме (152,7 пг/мл), по сравнению с группой контроля ($p_{к-гр.ср} = 0,000$), с I ($p_{гр.ср-I} = 0,018$), со II ($p_{гр.ср-II} = 0,000$), I и II группами ($p_{гр.ср-I,II} = 0,001$). Подобная ситуация подчёркивает значительный распад коллагена III типа во внеклеточном матриксе системного уровня при наличии инфекции в организме при сроках гестации 22–36 недель.

Повышенное содержание РИИНР в сыворотке крови можно рассматривать как патогенетическое звено деградации коллагена III типа во внеклеточном матриксе системного уровня при нДСТ, а также при воспалительных процессах наружных и внутренних половых органов независимо от наличия или отсутствия нДСТ, ведущее к ПИОВ в сроках гестации 22–36 недель беременности.

Показатели РИИНР в гомогенате тканей плодных оболочек не отличались достоверностью во всех группах.

По результатам ROC-анализа в качестве маркёров прогноза поражения ЦНС у детей, родившихся от женщин с нДСТ, могут быть использованы показатели белка РИИНР, взятого в 22–36 недель беременности. Уровень РИИНР более 61,8 пг/мл в эти сроки (чувствительность — 91,7%, специфичность — 90,0%, AUC — 0,942) даёт возможность прогнозировать перинатальное поражение ЦНС у новорождённых.

Вопросы верификации диагноза нДСТ следует считать крайне актуальными, принимая во внимание широкий диапазон ее проявлений, прогрессив-

диентный характер течения, полиорганность поражения, неблагоприятные исходы.

Известно значительное количество способов диагностики нДСТ. При этом использование их в работе врача акушера-гинеколога вызывает затруднения, так как они чаще применяются в офтальмологической [85], детской практики [15, 86], нередко требуют длительных и сложных математических расчётов [84].

Мы выдвинули гипотезу, что показатели РПНП у беременных в сроках гестации 22–36 недель позволят диагностировать нДСТ.

Для диагностики нДСТ по уровню РПНП нами проведено обследование беременных при сроке гестации 22–36 недель. Для этого использовали комплексный подход, собрав данные анамнеза болезни и жизни пациенток, применив единые принципы клинико-инструментального обследования, определение уровня маркера распада коллагена — РПНП, изучив морфологию последов и внеплацентарных оболочек. Ретроспективно в зависимости от количества внешних и висцеральных фенотипических маркеров нДСТ и состояния последов женщины были разделены на две группы. 22 пациентки составили группу с 4–9 внешними и висцеральными фенотипическими маркерами нДСТ. Морфология последов указывала на наличие нДСТ. В другой группе сумма зафиксированных внешних и висцеральных фенотипических маркеров нДСТ встречалась значительно реже, насчитывая 2–3 признака. Последы женщин этой группы не имели признаков нДСТ.

Выявлены следующие особенности показателей РПНП: у 22 женщин I группы уровень белка РПНП в сыворотке крови был более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл, Me 58,90 [56,01; 101,0] пг/мл, что достоверно отличалось от показателей II группы, где этот показатель был менее 52 пг/мл, Me 35,38 [19,76; 51,0] пг/мл ($p < 0,001$), или более 101 пг/мл, Me 152,70 [101,0; 226,8] пг/мл ($p = 0,002$).

Таким образом, показатели РПНП от 52 до 101 пг/мл позволили диагностировать нДСТ (пат. 2639820/22.12.16).

Декорин является одним из протеогликанов внеклеточного матрикса, богат лейцином, содержит дерматансульфат и в основном выделяется и осаждается в интерстициальной матрице фибробластами, локализуясь во внеклеточном матриксе соединительной ткани, взаимодействует с коллагенами I и II типов, ингибируя образование коллагеновых фибрилл, что приводит к их истончению [82] и разрыву плодного пузыря при воспалительных процессах наружных и внутренних половых органов инфекционного генеза.

Уровень декорина в сыворотке крови женщин с нДСТ достоверно не отличался от показателей этого протеогликана в сыворотке крови женщин контроля (в I группе — 2562,100 [2205,5; 3757,75] пг/мл; во II — 3362,900 [1960,45; 3830,95] пг/мл; в I и II — 2837,180 [2027,9; 3757,75] пг/мл; в контроле — 2744,0 [2526,65; 3163,25] пг/мл; $p_{к-I} = 0,818$; $p_{к-II} = 0,341$; $p_{к-I,II} = 0,674$). Концентрация декорина в сыворотке крови пациенток группы сравнения, где имело место ПИОВ в связи с инфекцией в организме, составила 3283,050 [2839,4; 4179,25] пг/мл и была достоверно выше, чем в группе контроля ($p_{к-гр.ср} = 0,036$).

На наш взгляд, высокие показатели декорина, являясь составляющими органных дисфункций соединительной ткани, свидетельствуют о нарушении её метаболизма у пациентов с воспалительными процессами половых органов.

Содержание декорина в гомогенате ткани плодных оболочек, полученных после родов, были высокими в контрольной и II основной группах и не отличались достоверностью (в I группе — 196,48 [59,41; 295,93] пг/мг; во II — 431,26 [329,62; 463,76] пг/мг; в I и II — 323,61 [132,69; 436,2] пг/мг; в контроле — 442,04 [383,04; 457,05] пг/мг; в группе сравнения — 335,11 [241,38; 460,38] пг/мг; $p_{к-I} = 0,004$; $p_{к-I,II} = 0,039$; $p_{гр.ср-I} = 0,045$; $p_{I-II} = 0,045$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,033$). Это были группы, в которых излитие околоплодных вод произошло своевременно. Указанное свидетельствует об участии декорина в процессах пролиферации коллагеновых фибрилл на фоне беременности, протекающей без инфекционного начала и в условиях нормального вскрытия плодного пузыря.

Показатели декорина в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин I группы были выражено низкими, достоверно отличаясь от показателей групп

пы контроля ($p_{к-1} = 0,004$). Это свидетельствовало о ремоделировании соединительной ткани на локальном уровне (в плодных оболочках последов женщин с нДСТ) при малом количестве данного белка, проявляющемся нарушением прочности и структуры плодных оболочек и ПИОВ. Уровень декорина в гомогенате ткани плодных оболочек можно рассматривать как патогенетическое звено нарушения прочности их структуры.

Следовательно, необходимость биохимического изучения метаболизма структурных компонентов соединительной ткани и построение интегральной оценки состояния беременных с нДСТ очевидна. Информативность биохимических показателей обусловлена тем, что при осложнённой гестации, характерной для женщин с нДСТ, «дефектные волокна» и углеводно-белковые комплексы соединительной ткани быстро теряют свою структурность. Биохимические маркёры нарушения соединительной ткани (гидроксипролин, РИИНР, декорин) свидетельствуют о том, что ДСТ является фактором, нарушающим ремоделирование плодных оболочек при недоношенной беременности, приводящим к ПИОВ. Понимание особенностей метаболизма соединительной ткани, в том числе гидроксипролина, РИИНР и декорина в крови и гомогенате плодных оболочек, раннее выявление их нарушений может составить основу профилактики формирования и прогрессирования неблагоприятия во время беременности, в частности ПИОВ.

Магний оказывает многообразные действия на метаболизм соединительной ткани. При недостатке этого элемента в организме замедляется белковый синтез соединительной ткани, а активность ММП увеличивается и происходит прогрессивная дегградация внеклеточной матрицы, так как структурная поддержка ткани (коллагеновые волокна, гелеобразная среда) быстрее подвергается разрушению, чем синтезу. Состояние соединительной ткани улучшается в том случае, когда сохранен баланс активности коллагеназ и эластаз, а также биосинтетических ферментов гликозаминогликанов (гиалуронансинтетаза), гиалоуронидаз, бета-галактозидаз). Вследствие широкого распространения дефицита магния важным фактором в достижении такого баланса является достаточная обеспеченность элементом. Магний оказывает значительное влияние на биомолеку-

лярных процессы в соединительной ткани. От правильного их протекания зависит формирование здоровья организма в детском и подросткового возрасте, а также во все последующие периоды жизни, и особенно при беременности [122].

Уровень магния в сыворотке крови у беременных с нДСТ был достоверно ниже относительно группы контроля (в I группе — 0,76 [0,66; 0,89] ммоль/л; во II — 0,755 [0,66; 0,81] ммоль/л; в I и II — 0,76 [0,66; 0,82] ммоль/л; в контроле — 0,85 [0,74; 0,89] ммоль/л; в группе сравнения — 0,79 [0,67; 0,90] ммоль/л; $p_{к-I} = 0,056$; $p_{к-II} = 0,01$; $p_{к-I,II} = 0,013$; $p_{гр.ср-I} = 0,394$; $p_{гр.ср-II} = 0,243$; $p_{I-II} = 0,824$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,252$; $p_{к-гр.ср} = 0,301$).

Содержание магния в суспензии эритроцитов у женщин с нДСТ при сроках гестации 22–36 недель достоверно ниже этого показателя в контроле и в группе сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} < 0,05$; $p_{к-I} = 0,002$; $p_{к-II} = 0,000$; $p_{гр.ср-II} = 0,034$). Этот показатель был также ниже в группе сравнения относительно группы контроля ($p_{к-гр.ср} = 0,017$). Низкое содержание магния в сыворотке крови и в суспензии эритроцитов у женщин с нДСТ предрасполагает к ПИОВ.

Результаты выполненного нами ROC-анализа показали, что содержание магния в суспензии эритроцитов может являться прогностическим критерием ПИОВ при недоношенной беременности в 22–36 недель на фоне нДСТ. Уровень магния в суспензии эритроцитов крови, менее или равный 1,59 ммоль/л, в 22–36 недель беременности (чувствительность — 95,0%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,798) даёт возможность прогнозировать ПИОВ.

Содержание магния в гомогенате ткани плодных оболочек (в I группе — 7,64 [6,82; 15,09]; во II — 17,17 [12,56; 18,75] мкг/г; в I и II — 13,435 [7,45; 17,17] мкг/г; в контрольная группа — 24,35 [14,55; 25,7] мкг/г; в группе сравнения — 24,98 [10,45; 29,36] мкг/г; $p_{к-I} = 0,002$; $p_{к-II} = 0,033$; $p_{к-I,II} = 0,002$; $p_{гр.ср-I} = 0,017$; $p_{гр.ср-II} = 0,016$; $p_{I-II} = 0,026$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,036$) было достоверно ниже у женщин с нДСТ относительно группы контроля и группы сравнения. Концентрация магния в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин с нДСТ при ПИОВ было достоверно ниже, чем у женщин с нДСТ и своевременным излитием вод ($p_{I-II} = 0,026$).

Хотя магний в высоких концентрациях определяется в мозге, матке, миокарде, мышцах сравнении с другими органами и тканями, наибольшее его содержание в плаценте [22, 24, 146]. Магний важен для функционирования многих органов, но в большей степени — именно для плаценты, так как плацента синтезирует более 150 белков и гормонов и 70% из них являются магниезависимыми. По-видимому, при ПИОВ, вызванном инфекцией при дефиците магния в сыворотке и в суспензии эритроцитов, локальный дефицит в плодных оболочках отсутствует за счёт секвестрации магния в эстрогензависимом органе — матке и плодных оболочках. Пониженное содержание магния в плодных оболочках при ПИОВ у женщин с нДСТ, на наш взгляд, характеризует неполноценное локальное состояние соединительной ткани плодных оболочек при нДСТ в ситуации общего дефицита магния в организме.

Одним из центральных показателей нормальных физиологических процессов метаболизма в соединительной ткани является достаточный уровень биосинтеза коллагена. Фундаментальными и клиническими исследованиями показано, что кальций во внеклеточной среде стимулирует синтез/секрецию коллагена клетками внеклеточного матрикса соединительной ткани [42]. Дефицит кальция отрицательно влияет на течение биосинтеза коллагена в костной ткани. К примеру, синтез коллагена I типа и его секрецию фибробластами подавляют так называемые блокаторы кальциевых каналов, чему противодействует аскорбатанион [42, 160]. Прием препаратов кальция стимулирует синтез коллагена, ускоряет заживление ран и переломов [138].

Наиболее кальций-специфичными заболеваниями являются изменения гемостаза и состава крови, нарушения развития различных органов, функций щитовидной и паращитовидной желёз и патология соединительной ткани [91].

Экспериментальные исследования показали, что рецептор, который активируется ионами Ca^{2+} , регулирует деление фибробластов и секрецию ММП-3 и ММП-9 [139].

По данным литературы [52], у пациенток с аномальным коллагенообразованием при беременности отмечено снижение в плазме крови уровней минералов (магния, кальция, цинка).

Содержание кальция в сыворотке крови у обследованных нами женщин всех групп оказалось достаточным и в одинаковых пределах. Мы склонны согласиться с мнением Т. М. Твороговой, А. С. Воробьёвой (2012) [120], что на фоне гипомагниемии и нормального уровня кальция в сыворотке крови активируются ММП, что приводит к деградации и распаду коллагенового волокна, то есть запуску механизмов ремоделирования коллагена. В клинике это проявляется на локальном уровне разрывом ткани околоплодных оболочек и ПИОВ.

Итак, при беременности у женщин с нДСТ, на фоне неблагоприятных условий жизни (интеркуррентные заболевания, стрессы) изменяется гомеостаз таких макроэлементов, как магний и кальций, непосредственно участвующих в синтезе коллагена, коллагеновых и эластических волокон, а также в регуляции активности ферментов, которые определяют скорость синтеза и качества соединительнотканых структур. Баланс между кальцием и магнием в целом обуславливает прочность и качество структур соединительной ткани. При недостатке магния и нормальном или повышенном уровне кальция повышается активность протеолитических ферментов — ММП — ферментов, инициирующих ремоделирование (деградацию) коллагеновых волокон без учета факторов, формирующих аномалию архитектоники соединительной ткани. Вследствие этого происходит избыточное разрушение соединительной ткани, что приводит к тяжелым клиническим проявлениям нДСТ [117].

Сведения об изучении состояния антиоксидантной системы при беременности на фоне нДСТ немногочисленны.

Оксидативный стресс — состояние, обусловленное нарушением статуса равновесия прооксидантной и антиоксидантной систем в клетке. Процесс избыточного оксидативного стресса приводит к массовому повреждению белков, липидов и ДНК клеточных структур. Ключевую роль в данном механизме играют активные формы кислорода (АФК — свободные радикалы), представляющие собой обширные группы производных свободнорадикальных процессов, включающие: супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильный радикал, гидропероксид [44, 118, 195].

В здоровом организме образование свободных радикалов происходит непрерывно.

Нормальное функционирование клетки обеспечивается относительным постоянством и сбалансированностью скорости продукции и удаления активных форм кислорода за счёт антиоксидантной системы, которая представляет из себя единство защитных механизмов клеток, тканей и органов, цель которых поддержание свободнорадикальных процессов на физиологическом уровне. Она включает эндогенные ферментативные и неферментативные антиоксиданты, которые держат оксидативный стресс под контролем [51, 96, 203].

Беременность не оказывает влияния на антиоксидантную ёмкость плазмы крови [11].

N. Wibowo et al. (2012) [133] считают, что повышенная проницаемость для окислительных веществ структурных свойств липидного бислоя мембран перед родами и чувствительность матки к утеротоническим препаратам обуславливаются снижением антиоксидантной активности сыворотки крови и выраженным увеличением продуктов ПОЛ перед своевременными родами. Сходная ситуация складывается при ПР. E. Jauniaux et al. (2006) [161] показали, что именно окислительный стресс и повышение оксигенации стимулируют выработку различных трофобластических белков, в частности хорионического гонадотропного гормона и эстрогенов.

Патогенез многих заболеваний обусловлен нарушением баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, которое способствует повреждению клеточных мембран (оксидативный стресс) [103, 173].

Оксидативному стрессу принадлежит существенная роль в патогенезе осложнений беременности [126, 148, 153].

Исходя из этого, представляется целесообразным исследование системы ПОЛ и механизмов антиоксидантной защиты при беременности у женщин с нДСТ.

Исследования системы ПОЛ и механизмов антиоксидантной защиты при беременности, наступившей у женщин с нДСТ, дали следующие результаты. При анализе показателей светосуммы свечения и интенсивности быстрой вспышки в

группе контроля и в группе сравнения достоверных изменений не выявлено. Значительное повышение показателей кинетической кривой хемилюминесценции обнаружено у всех пациенток I группы. Так, I_{\max} и S оказались увеличенными на 20% ($p_{к-I} < 0,05$; $p_{гр.ср-I} < 0,05$) по отношению к таковым в контрольной группе и группе сравнения. Аналогичные изменения отмечены при сравнении показателей II группы, группы контроля и группы сравнения, а именно: у беременных II группы I_{\max} и S были повышены на 30% ($p_{к-II} < 0,05$; $p_{гр.ср-II} < 0,05$).

Пусковым механизмом выработки свободных радикалов при нДСТ может, в частности, стать хроническая гипоксия при патологически протекающей беременности, к примеру при плацентарной недостаточности [185], которая в наших исследованиях имела место у 76,0% женщин с нДСТ.

Кроме того, механический разрыв биополимеров, в частности эластиновых и коллагеновых волокон, в результате гемолиза, связей между звеньями макромолекулы с формированием радикальных центров в месте разрыва может стать повреждающим фактором при ДСТ [103].

Установлено повышение антиоксидантной активности у пациенток I группы по увеличению tga кривой хемилюминесценции на 31% по сравнению с показателями контроля ($p_{к-I} < 0,05$). Увеличение tga на 22% ($p_{гр.ср-II} < 0,05$) выявлено во II группе относительно показателей группы сравнения.

Как видим, результаты исследования свидетельствуют об усилении свободнорадикального окисления и повышении антиоксидантной активности у пациенток с нДСТ в сроках 22–36 недель беременности и независимо от времени отхождения околоплодных вод. Напряжение антиоксидантной системы можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на нейтрализацию агрессивных частиц в условиях окислительного стресса при нДСТ.

Следовательно, можно считать, что беременность, наступившая у женщин с нДСТ, является осложнённой, требующей определённого комплекса диагностических, прогностических и лечебных мероприятий с учётом нарушений обмена белков, аминокислот и макроэлементов в структуре соединительной ткани, а также состояния свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности.

Поскольку уровень белков, аминокислот и макроэлементов, в частности РППНР и магния, служит информативным показателем развития осложнений беременности и состояния новорождённых, внедрение данных исследований в клиническую практику с прогностической целью позволит существенно улучшить качество специализированной медицинской помощи беременным с нДСТ, предотвращая угрозу недонашивания, а также перинатальной патологии ЦНС детей в раннем неонатальном периоде. Комплексная программа включает медико-генетическое обследование (кариотипирование супругов, определение носительства мутаций фенилкетонурии и муковисцидоза, уровня гомоцистеина в плазме крови), сбалансированное питание женщины, применение витаминно-минеральных комплексов [17].

Полученные результаты дают основание заключить, что определение уровня гидроксипролина, РППНР, декорина и магния в крови женщин с нДСТ в 22–36 недель беременности целесообразно внести в перечень необходимых обследований.

В морфологии внеплацентарных оболочек отмечены изменения структурной организации на различных уровнях. На тканевом и клеточном уровнях наблюдались субамниальный отёк, дезориентация и фрагментация коллагеновых структур компактного слоя, преобладание вакуолизированных форм цитотрофобласта. Структурные изменения сопровождались изменением функций клеток внеплацентарных оболочек, выявленным при иммуногистохимическом исследовании в виде увеличения экспрессии ММП-9 амниоцитами и клетками цитотрофобласта. ММП оказывают разноплановое влияние на репродуктивную систему человека [110, 156, 163]. Увеличение содержания ММП-9 приводит к разбалансировке синтеза коллагена в эндометрии женщин с нДСТ [130, 194]. Возможно, одновременное увеличение экспрессии ММП-9 и повышение её активности является одной из причин нарушения инвазии цитотрофобласта в период первой волны, регулируя ее глубину, а также является одной из возможных причин невынашивания беременности у пациенток с нДСТ. Морфологические изменения эндометрия, не соответствующие фазе и дню менструального цикла, с

нарушенным ангиогенезом и синтезом коллагена есть результат диссонанса системы ММП-9 — ТИММП-1 [19, 20].

Высокие показатели индекса экспрессии ММП-9 при нДСТ выявлены ранее в трофобласте терминальных ворсин и децидуальных клеток [93]. Повышение уровня ММП-9 при нДСТ закономерно, поскольку коллагеназа расщепляет коллаген и способствует деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как протеогликаны, декорин, гидроксипролин, РІІІNP, фибромодулин, фибронектин [187]. Статистически достоверное увеличение концентрации ММП-9 в структурах внеплацентарных оболочек расценивается как приспособительная реакция последов при нДСТ, свидетельствующая о прогрессирующей деструкции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, чреватой чрезвычайно негативными последствиями как для матери, так и для плода [89].

На основании полученных результатов нами была разработана схема патогенетических звеньев ПИОВ у женщин с нДСТ (рис. 16). Понимание и применение схемы патогенеза позволит проводить профилактические мероприятия, предотвращающие ПИОВ у женщин с нДСТ, что приведёт к уменьшению числа ПР у указанного контингента пациенток.

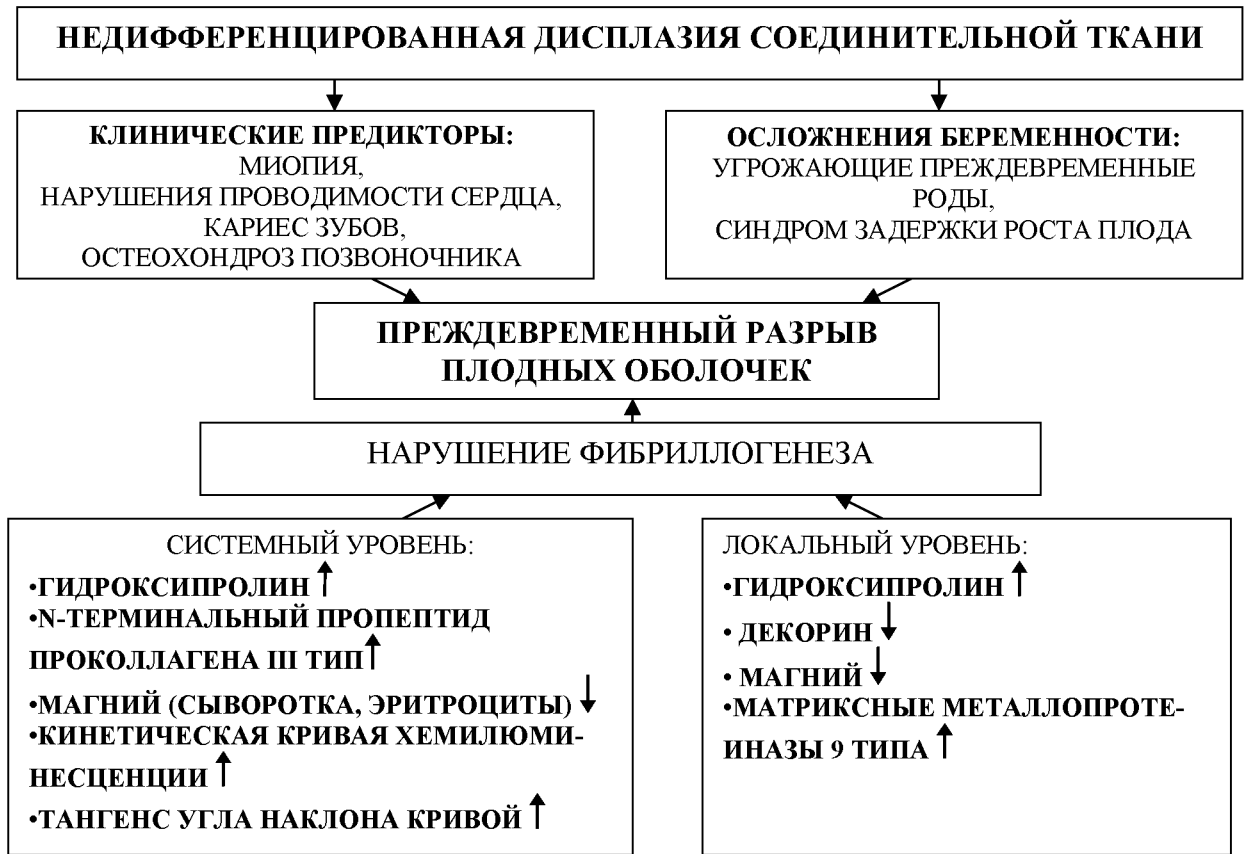


Рисунок 16 — Схема патогенеза преждевременного излития околоплодных вод у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в 22–36 недель гестации

ВЫВОДЫ

1. У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани чаще встречались: экстрагенитальная патология (болезни костно-мышечной системы, системы кровообращения, органов пищеварения, врождённые аномалии), отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (альгодисменорея, гиперполименорея, опсоменорея, невынашивание), осложнения данной беременности (угроза прерывания, истмико-цервикальная недостаточность, хроническая плацентарная недостаточность), чаще рождались дети, «маловесные» для гестационного возраста, с кардиопатиями, врождёнными аномалиями (пороками развития) по сравнению с таковыми у женщин без недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Отдельные проявления соединительнотканной дисплазии: миопия, нарушения проводимости сердца, кариес зубов, остеохондроз позвоночника; осложнения беременности: угрожающие преждевременные роды, синдром задержки роста плода преобладали у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод в отличие от такового у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без указанной патологии.

2. У всех женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, независимо от наличия или отсутствия преждевременного излития околоплодных вод, в сроках преждевременных родов, наблюдалось повышение антиоксидантной активности крови, содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови, гидроксипролина в сыворотке крови и гомогенате ткани плодных оболочек, индекса экспрессии матриксных металлопротеиназ 9 типа во внеплацентарных оболочках; снижение уровня магния в сыворотке крови и в суспензии эритроцитов, магния и декорина в гомогенате ткани плодных оболочек по сравнению с показателями беременных без недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

У пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови, декорина и магния в гомогенате ткани плодных оболочек было ниже, чем у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без излития вод.

У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и родовым излитием околоплодных вод в отличие от пациенток без недифференцированной дисплазии соединительной ткани с родовым излитием околоплодных вод имело место повышение показателей индуцированной хемилюминесценции, увеличение содержания гидроксипролина, уменьшение уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа и декорина в сыворотке крови.

У пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и родовым излитием околоплодных вод в отличие от женщин без недифференцированной дисплазии соединительной ткани с родовым излитием околоплодных вод имело место увеличение содержания гидроксипролина, уменьшение уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа, декорина, магния в гомогенате ткани плодных оболочек, увеличение индекса экспрессии матриксных металлопротеиназ 9 типа в амниоцитах и цитотрофобласте внеплацентарных оболочек.

3. Морфологическим субстратом недифференцированной дисплазии соединительной ткани у родильниц являются такие изменения внеплацентарных оболочек, как дезориентация и фрагментация коллагеновых структур компактного вещества, дистрофические изменения и укорочение отростков фибробласта, тотальная либо субтотальная вакуолизация цитотрофобласта, субамниальный отёк с повреждением щёточной каймы и органелл амниотического эпителия, обусловленные повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ 9 типа в амниоцитах и клетках цитотрофобласта по сравнению с группой контроля с максимальным увеличением при преждевременном разрыве плодных оболочек.

4. Дополнительным диагностическим критерием дисплазии соединительной ткани у беременных в сроке гестации 22–36 недель может быть показатель N-терминального пропептида проколлагена III типа, содержание которого более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл является показателем наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

5. Дополнительными прогностическими критериями преждевременного излития околоплодных вод у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в 22–36 недель беременности могут служить показатели уровня магния в суспензии эритроцитов (менее или равно 1,59 ммоль/л). Дополнительным прогностическим критерием развития перинатальной патологии центральной нервной системы у новорождённых от женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является значение N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови более 61,8 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани необходимо относить к группе риска развития невынашивания и недонашивания беременности, истмико-цервикальной недостаточности, хронической плацентарной недостаточности, рождения детей, «маловесных» для гестационного возраста, страдающих кардиопатиями, имеющих врождённые аномалии (пороки развития).

2. Для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных в сроки гестации 22–36 недель рекомендуется определять содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови, при значении данного показателя более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл диагностировать недифференцированную дисплазию соединительной ткани с точностью 91%, специфичностью 95%, чувствительностью 88%.

3. Дополнительными прогностическими критериями преждевременного излития околоплодных вод в сроках недоношенной беременности служат: содержание магния, менее или равное 1,59 ммоль/л, с чувствительностью 95,0%, специфичностью 75,0%, Area Under the ROC-curve 0,798; перинатального поражения центральной нервной системы у новорождённых: содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа более 61,8 пг/мл с чувствительностью 91,7% специфичностью 90,0%, Area Under the ROC-curve 0,942.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК	активные формы кислорода
ВКМ	внеклеточный матрикс
ДИ	доверительный интервал
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
ЛЖ	левый желудочек
МАРС	малые аномалии развития сердца
ММП	матриксная металлопротеиназа
ндСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОР	относительный риск
ПИОВ	преждевременное излитие околоплодных вод
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПР	преждевременные роды
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ТИММП	тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ
ЦНС	центральная нервная система
AUC	Area Under the ROC-curve (площадь под ROC-кривой)
I_{\max}	интенсивность быстрой вспышки
РШНР	N-терминальный пропептид проколлагена III типа
ROC	receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
S	светосумма свечения
$\text{tg}\alpha$	тангенс угла наклона
WPW	Wolff — Parkinson — White (Вольфа – Паркинсона – Уайта)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / В. М. Попков, В. Ю. Барсуков, Н. П. Чеснокова [и др.]. – Саратов : Изд-во СГМУ, 2013. – 366 с.
2. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова, Е. М. Виноходова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9. – С. 21–23.
3. Амирасланов, Э. Ю. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Амирасланов Эльрад Юсифович. – М., 2014. – С. 18.
4. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных / О. А. Громова, О. А. Лиманова, И. В. Гоголева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С. 60–73.
5. Анализ перинатальных исходов при очень ранних преждевременных родах / О. Ф. Серова, И. В. Чернигова, Л. В. Седая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 32–36.
6. Андрианова, Е. В. Оксидативный стресс в патогенезе заболеваний / Е. В. Андрианова, Е. Н. Егорова // Материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных «Молодёжь и медицинская наука». – Тверь, 2018. – С. 30–37.
7. Артымук, Н. В. Особенности морфологии плаценты и состояние новорождённых у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности / Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 1. – С. 48–52.

8. Аскорбиновая кислота и экспрессия генов / Р. В. Кунакова, Р. А. Зайнулин, Л. У. Джемилева [и др.] // Вестн. академии наук Республики Башкортостан. – 2015. – Т. 20, № 2(78). – С. 5–13.
9. Бахарева, И. В. Роль антиоксидантов при беременности высокого риска / И. В. Бахарева // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 90–96.
10. Бачина, А. В. Гигиеническая диагностика и региональная модель мониторинга врождённых пороков развития : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.01 / Бачина Анна Владимировна. – Кемерово, 2015. – 150 с.
11. Беляева, А. С. Экспресс-диагностика оксидативного стресса / А. С. Беляева, Н. К. Матвеева, В. Г. Сафронова // Российский иммунологический журн. – 2012. – Т. 6(14), № 2(1). – С. 27–28.
12. Бен, Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Салха М. Бен, Н. Б. Репина // Российский медико-биологический вестн. имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164–172.
13. Березовская, Г. А. Возможности лабораторной оценки состояний соединительной ткани / Г. А. Березовская, В. Т. Эмануэль // Учёные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. XXII, № 2. – С. 37–41.
14. Биохимические маркёры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова [и др.] // Вестн. Авиценны. – 2013. – № 4. – С. 119–123.
15. Богомолова, И. К. Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма в клинической практике педиатра / И. К. Богомолова, М. П. Брызгалин // Забайкальский медицинский вестн. – 2015. – № 2. – С. 198–205.
16. Влияние восходящего бактериального инфицирования на невынашивание беременности / Т. В. Ведощенко, О. И. Клычёва, Г. А. Лазарева [и др.] // Человек и его здоровье. – 2014. – № 1. – С. 49–51.
17. Воеводин, С. М. Профилактика пороков развития / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева // Медицинский совет. – 2016. – № 2. – С. 26–31.

18. Возможности и перспективы применения трансабдоминальной амниоинфузии для пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и маловодии / В. Б. Цхай, Ю. И. Набережнев, А. Ю. Дудина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 11. – С. 5–10.
19. Воронкина, И. В. Анализ изменения активности матриксных металлопротеиназ, трансформированных фибробластов при действии N-ацетилцистеина / И. В. Воронкина // *Цитология*. – 2014. – Т. 56, № 10. – С. 717–724.
20. Говорин, А. В. Изменение показателей матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при различных формах ишемической болезни сердца / А. В. Говорин, Е. В. Рацина, Н. А. Соколова // *Сибирский медицинский журн.* – 2014. – № 1. – С. 27–32.
21. Громова, О. А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция) / О. А. Громова, О. А. Лиманова // *Гинекология*. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 70–77.
22. Гулиева, З. С. Особенности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гулиева Залина Сайдовна. – Иваново, 2016. – 23 с.
23. Давудмагомедова, А. А. Исследование интенсивности свободнорадикальных процессов в крови беременных женщин при гестозе / А. А. Давудмагомедова, А. М. Джафарова, Р. А. Халилов // *Евразийский союз учёных (ЕСУ)*. – 2015. – № 4–10(13). – С. 16–19.
24. Дадак, К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / К. Дадак // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 6–14.
25. Дефицит магния и нарушение регуляции тонуса сосудов / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. В. Юдина [и др.] // *Кардиология*. – 2014. – № 54(7). – С. 66–73.

26. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркёров / Л. С. Эверт, С. В. Бороздун, Е. И. Боброва [и др.] // Журн. Сибирского федерального университета. – 2009. – № 2(4). – С. 385–390.
27. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Рева [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2013. – № 4. – С. 38–43.
28. Дисплазия соединительной ткани и нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря у детей (обзор литературы) / Д. Ю. Латышев, Н. А. Текутьева, Ю. Ф. Лобанов [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 39–47.
29. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков : учеб. пособие для врачей-интернов и ординаторов / А. Ф. Бабцева., О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко [и др.]. – Благовещенск, 2010. – 101 с.
30. Драпкина, О. М. Маркёры фиброза у пациенток с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // РМЖ. – 2016. – № 26. – С. 1727–1732.
31. Драпкина, О. М. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 6 (14). – С. 42–47.
32. Драпкина, О. М. Поражение почек у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и хронической сердечной недостаточностью / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 1118–122.
33. Дятлова, Л. П. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Л. П. Дятлова, Е. И. Ермолаева, Т. Н. Глухова // Инновационная наука. – 2015. – № 11. – С. 218–221.
34. Дятлова, Л. И. Стереультраструктура плодных оболочек при нормальной беременности и при беременности, осложнённой длительным безводным промежутком / Л. И. Дятлова // International J. Experimental Education. – 2014. – № 5. – С. 76–77.

35. Евтушенко, С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение) : рук-во для врачей / С. К. Евтушенко, Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко. – Донецк : Изд. дом «Заславский», 2009. – 372 с.
36. Жук, Т. В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс (обзор литературы) / Т. В. Жук, С. В. Яворская, В. В. Востриков // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16–22.
37. Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 101–110.
38. Иммуногистохимическое изучение экспрессии дерматансульфат протеогликана декорина в гетеротопическом эндометрии / И. О. Маринкин, Ю. С. Тимофеева, Л. А. Пивень [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2.
39. Инфекционные особенности последствий при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель в зависимости от продолжительности безводного периода / Н. Н. Елизарова, Н. В. Артымук, М. В. Туриёва [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 2(69). – С. 17–22.
40. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова, В. И. Черняева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 2. – С. 98–102.
41. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Медкнига ЭЛБИ, 2009.
42. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. К. Томилова [и др.] // РМЖ. – 2016. – № 15. – С. 1009–1017.
43. Капустин, Р. В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом / Р. В. Капустин, О. Н. Аржанова, А. В. Тиселько // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 461–471.

44. Каримова, У. А. Современное представление об этиопатогенезе и ведении женщин с дородовым разрывом плодных оболочек / У. А. Каримова, Л. И. Олимова // Вестн. Педагогического университета. – 2014. – № 5(60). – С. 134–141.
45. Климанцев, И. В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические критерии плацентарной недостаточности у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Климанцев Игорь Владимирович. – М., 2016. – 18 с.
46. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор) / Н. Ю. Каткова, О. И. Бодрикова, И. М. Безрукова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 26. – С. 12–16.
47. Князева, Т. П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Т. П. Князева // Дальневосточный медицинский журн. – 2016. – № 2. – С. 128–135.
48. Ковалёв, Е. В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е. В. Ковалёв, Ю. В. Занько, Н. Н. Яроцкая // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74–80.
49. Козлов, П. В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / П. В. Козлов // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 64–72.
50. Кострикова, А. В. Преждевременные роды у женщин с акушерской травмой промежности / А. В. Кострикова, И. О. Мусалаева, Е. М. Дмитриева // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 181–188.
51. Коцур, В. А. Оксидативный стресс и антиоксидантная защита организма / В. А. Коцур, Д. Ф. Валиулина // Материалы XIII Международной научно-практической конференции «Качество продукции, технологий и образования». – Магнитогорск, 2018. – С. 163–164.

52. Кудинова, Е. Г. Особенности беременности у пациенток с аномальным коллагенообразованием и нарушениями системы гемостаза / Е. Г. Кудинова // РМЖ. – 2016. – № 15. – С. 1026–1032.
53. Кузибаева, Р. К. Причины и результаты преждевременных родов // Вестн. новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 67–71.
54. Лазарева, Г. А. Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов / Г. А. Лазарева, Т. В. Ведощенко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 24, № 25 (168). – С. 132–136.
55. Лебедев, В. А. Магнерот в комплексной терапии угрожающего прерывания беременности в I триместре / В. А. Лебедев, И. В. Игнатко, В. М. Пашков // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 8–9. – С. 30–35.
56. Лукина, Т. С. Его величество магний у женщин с маркёрами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. С. Лукина // Научные исследования: от науки к практике. – 2015. – № 3(4). – С. 54–56.
57. Лукина, Т. С. Оценка маркёра оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина // Современная медицина: актуальные вопросы : сб. ст. по матер. XLIV–XLV междунар. науч.-практ. конф. № 6–7(41). – Новосибирск : СибАК, 2015. – С. 6–10.
58. Лукина, Т. С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина, О. Г. Павлов // Вестн. новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 78–82.
59. Мадиева, М. Р. Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врождённых пороков сердца. Обзор литературы / М. Р. Мадиева, Т. Х. Рымбаева // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 4. – С. 94–112.

60. Мамедалиева, Н. М. Особенности перинатальных исходов поздних преждевременных родов / Н. М. Мамедалиева, В. Д. Ким, С. А. Кейдарова // Вестн. КазНМУ. – 2016. – № 2. – С. 9–13.
61. Масленников А. В. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Масленников Антон Васильевич. – Уфа, 2014. – С. 22.
62. Масленников, А. В. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Масленников, А. Г. Ящук, И. Р. Тимершина // Медицинский вестн. Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 55–58.
63. Мелешкина, А. В. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики / А. В. Мелешкина, С. Н. Чебышева, Н. И. Бурдаева // Consillium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 68–72.
64. Мелкадзе, Е. В. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с угрозой прерывания во II триместре гестации : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Мелкадзе Елизавета Валерьевна. – Самара, 2014. – 171 с.
65. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 33–40.
66. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Н. Ю. Коваль [и др.] // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4(1). – С. 103–111.
67. Микроскопическая техника : рук-во / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
68. Мирошниченко, Е. П. Оксипролин крови при инфаркте миокарда у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Е. П. Мирошниченко // Таврический медико-биологический вестн. – 2014. – Т. 17, № 4(68). – С. 60–64.

69. Мустафаева, А. Г. Ретроспективный анализ анамнеза беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / А. Г. Мустафаева, В. Н. Кузьмин // Естественные и технические науки. – 2015. – № 2(80). – С. 32–36.
70. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / Е. В. Акатова, М. В. Вершинина, И. А. Викторова [и др.] // Медицинский вестн. Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2–76.
71. Неонатология : нац. рук-во / под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2013. – 887 с.
72. Никифорова, Н. В. Исходы беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: клинико-лабораторные и диагностические аспекты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Никифорова Надежда Владимировна. – Иваново, 2018. – С. 23.
73. Николенко, Л. А. Закономерности развития сосудистых проявлений дисплазии соединительной ткани во время беременности / Л. А. Николенко // Пробл. репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 98–101.
74. Новикова, В. А. Современные представления об особенностях преждевременных родов / В. А. Новикова, Е. П. Черепяхин, Д. В. Томашевский // Современные пробл. науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 70–80.
75. Новикова, С. В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности / С. В. Новикова, С. В. Савельев // РМЖ. – 2014. – № 4. – С. 1030–1033.
76. Оказание медицинской помощи при анатомически и клинически узком тазе : клин. рекомендации (протокол) / А. И. Малышкина, В. В. Парейшвили, О. С. Филиппов [и др.] // Пробл. репродукции. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 418–440.
77. Особенности беременности, родов и состояние новорождённых при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности /

- Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова, Н. Б. Колесникова [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 64–67.
78. Особенности биохимических показателей крови у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, Е. А. Лялина [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 69–70.
79. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана / Ф. К. Тетелютина, Ю. Н. Бадриева, Т. В. Сушенцова [и др.] // Современные пробл. науки и образования. – 2015. – № 4.
80. Особенности обмена и распределения гликозаминогликанов в плодовых оболочках у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности / О. В. Грищенко, Абу Халил Ахмад, А. В. Сторчак [и др.] // Практ. медицина. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 26–35.
81. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 93–97.
82. Особенности экспрессии декорина в гетеротопическом эндометрии при двух формах генитального эндометриоза / И. О. Маринкин, С. В. Айдагулова, Ю. С. Тимофеева [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 2. – С. 24–28.
83. Очеретина, Р. Ю. Диагностическая значимость определения свободного гидроксипролина в моче пациентов в процессе лечения деформаций нижних конечностей при витамин – D-резистентном гипофосфатемическом рахите в четырёх возрастных периодах / Р. Ю. Очеретина, А. Я. Коркин, С. Н. Лунёва // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1. – С. 52–54.
84. Пат. 2341184 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ комплексной оценки морфотипических признаков, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани / заявители и патентообладатели Гайворонский И. В., Айламазян Э. К., Барабанов С. В., Смирнова М. Ю., Зиятдинова Г. М.,

- Ниаури Д. А.; № 2007124842; заявл. 02.07.2007 ; опубл. 20.12.2008. – Бюл. № 35.
85. Пат. 2400137 Российская Федерация, МПК А61В 5/107. Способ диагностики дисплазии соединительной ткани / Хубиева Д. Х.-Д., Чередниченко М. Л., Ягода А. В., Гладких Н. Н. ; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольская государственная медицинская академия Росздрава» (RU). – № 2009102893 ; заявл. 29.01.2009 ; опубл. 27.09.2010. – Бюл. № 27.
86. Пат. 2493768 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ выявления дисплазии соединительной ткани у детей / Арсентьев В. Г., Шабалов Н. П. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» (RU). – № 2012123093; заявл. 04.06.2012; опубл. 27.09.2013. – Бюл. № 27.
87. Пат. 2639820 Российская Федерация, МПК G01 N 33/68. Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин / Парейшвили В. В., Ситникова О. Г., Вахромеев А. П., Кузьменко Г. Н., Попова И. Г., Сарыева О. П. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2016125177; заявл. 24.06.2016; опубл. 22.12.2017. – Бюл. № 36.
88. Патогенетические аспекты и перинатальные исходы при дородовом разрыве плодных оболочек / У. Р. Хамадьянов, И. А. Гумерова, А. У. Хамадьянова [и др.] // Медицинский вестн. Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 6 (60). – С. 88–92.
89. Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы для новорождённых у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. П. Перетятко, Н. В. Никифорова, Р. А. Кузнецов [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 4–9.

90. Перетятко, Л. П. Клинические и структурные особенности последов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. П. Перетятко, Н. В. Никифорова, Н. В. Керимкулова // Клиническая медицина – 2015 : сб. матер. междунар. науч. конф. – М., 2015. – С. 38–48.
91. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 42–44.
92. Пирс, Э. Гистохимия / Э. Пирс. – М. : Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 964 с.
93. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Е. Кан, И. В. Климанцев, Е.А. Дубова и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 54–57.
94. Плешкова, Е. М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей / Е. М. Плешкова // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 9–14.
95. Показатели минерального обмена у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани / С. Е. Лебедькова, В. В. Суменко, Е. В. Черкасова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 1, № 13. – С. 34–37.
96. Покуль, Л. В. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желёз и возможности их коррекции / Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова // Доктор. Ру. – 2016. – № 3(120). – С. 18–24.
97. Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек: современные принципы диагностики / А. Г. Арушанова, М. К. Меджидова, Н. А. Ломова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 43. – С. 22–24.
98. Преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор / Г. Б. Бапаева, К. Б. Джаманаева, Т. К. Чувакова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 17–28.
99. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроке сверххранних преждевременных родов: факторы риска, акушерская тактика и перинатальные ис-

- ходы / Г. Б. Мальгина, Н. В. Башмакова, К. А. Шафиева [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 6. – С. 60–64.
100. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 123–134.
101. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения / О. В. Макаров, П. В. Козлов, Н. Ю. Иванников [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42–48.
102. Применение метода непрерывной амниоинфузии с использованием подкожной порт-системы при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке беременности менее 28 недель. Первый опыт в России / В. Б. Цхай, Ю. И. Набережнев, М. Н. Чириков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 141–147.
103. Пристром, А. М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания / А. М. Пристром, М. Бенхамед // Лечебное дело. – 2012. – № 1. – С. 21–28.
104. Процессы липопероксидации и антиоксидантный статус при репродуктивных нарушениях / Л. И. Колесникова, Е. В. Осипова, Л. А. Гребёнкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2(84). – Ч. 2. – С. 160–163.
105. Радзинский, В. Е. Профилактика перинатальной и младенческой заболеваемости при разрыве плодных оболочек у женщин с недоношенной беременностью / В. Е. Радзинский, Л. Б. Заякина // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. – № 4. – С. 89–94.
106. Результаты исследования распространённости дефицита магния у беременных / В. Н. Серов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 33–39.
107. Ретроспективный анализ перинатальных исходов у женщин с преждевременными родами / Э. К. Малдыбаева, Г. В. Долгая, А. С. Тургиева [и др.] // Вестн. КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 67–69.

108. Роль генитальных нетрансмиссивных инфекций в досрочном прерывании беременности / У. Р., Хамадиянов, И. А. Гумерова, А. У. Хамадиянова [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – № 6. – С. 32–37.
109. Роль магния в жизни женщины / А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова, М. Р. Нариманова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 37–41.
110. Роль матриксных металлопротеиназ при неблагоприятных исходах беременности, ассоциированных с эндометриальными причинами / Н. М. Подзолкова, Т. И. Никитина, М. В. Немцова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 74–77.
111. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии акушерских осложнений / И. В. Игнатко, Л. А. Стрижаков, А. Л. Мартиросова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 44–52.
112. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – Казань, 2004. – 456 с.
113. Санникова, М. В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Санникова Майя Викторовна. – М., 2013. – С. 3–25.
114. Серов, В. Н. Профилактика преждевременных родов / В. Н. Серов, О. И. Сухорукова // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 3–6.
115. Скрипченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Пробл. репродукции. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 11–14.
116. Структурные аномалии сердца: популяционная «норма» или группа риска в период беременности, в родах, послеродовом периоде и у новорождённых / Т. Ю. Смольнова, Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 9–12.

117. Стяжкина, С. Н. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани / С. Н. Стяжкина, Э. Е. Егорова // Международный студенческий научный вестн. – 2016. – № 6. – С. 73–79.
118. Суфиева, Р. И. Оксидативный стресс при бронхолёгочной патологии / Р. И. Суфиева // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2016. – № 7–2. – С. 72–76.
119. Суховских, А. В. Тканеспецифичность экспрессии протеогликанов в различных типах опухолей человека / А. В. Суховских, Э. В. Григорьева // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 53–60.
120. Творогова, Т. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков / Т. М. Творогова, А. С. Воробьёва // РМЖ. – 2012. – № 24. – С. 1215–1221.
121. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Кардиология. – 2008. – № 10. – С. 57–64.
122. Торшин, И. Ю. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магниальной терапии дисплазии соединительной ткани / И. Ю. Торшин, Е. Ю. Егорова, О. А. Громова // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 71–77.
123. Тышкевич, О. С. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы / О. С. Тышкевич, Е. Н. Кравченко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 3(56). – С. 4–8.
124. Фёдоров, П. Н. Лабораторные маркёры фиброза печени / П. Н. Фёдоров, Н. А. Беляков // Медицинский академический журн. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 16–23.
125. Фофанова, И. Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией / И. Ю. Фофанова // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 102–109.
126. Шалина, Р. И. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике / Р. И. Шалина, М. Р. Канзапетов // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 84–87.

127. Шалина, Р. И. Преждевременные роды / Р. И. Шалина, З. С. Ходжаева // *Акушерство : нац. рук-во* / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 213–229.
128. Шестакова, О. В. Репродуктивное здоровье супружеской пары при бесплодии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. В. Шестакова, Ф. К. Тетелютина // *Практическая медицина*. – 2016. – № 3. – С. 108–113.
129. Шмаков, Р. Г. Анемия беременных / Р. Г. Шмаков // *Акушерство : нац. рук-во* / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 373–380.
130. Дубова, Е. А. Экспрессия матриксных металлопротеиназ в ткани плаценты зависит от выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. А. Дубова, И. В. Климанцев, К. А. Павлов [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2013. – Т. 7, № 156. – С. 110–113.
131. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложнённой беременности : монография / под ред. В. Е. Радзинского, А. П. Милованова. – М. : МИА, 2004. – 393 с.
132. Якубова, О. А. Структура высеваемой микрофлоры у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / О. А. Якубова, М. Р. Мамаджанова, Ф. Ж. Насирова // *Российский электронный научный журн.* – 2015. – № 2 (16). – С. 112–117.
133. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status / N. Wibowo, Y. Purwosunu, A. Sekizawa [et al.] // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – № 38(9). – P. 1152–1161.
134. Armstrong-Wells, J. Inflammatory predictors of neurologic disability after preterm premature rupture of membranes / J. Armstrong-Wells, M. Donnelly, M. D. Post // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2015. – Feb., 212(2). – P. 212.

135. Arroyo-Avila, M. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease / M. Arroyo-Avila, L. M. Vila // *J. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 42–45.
136. Biglycan and decorin differentially regulate signaling in the fetal membranes / Zhiping Wua, Casie E. Horgana, Olivia Carra [et al.] // *Matrix Biology.* 2014. – Vol. 35, Apr. – P. 266–275.
137. Biochemical markers (without markers of infection) of the risk of preterm delivery. Implications for clinical practice / F. Coffinet, F. Maillard, Y. Fulla [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 94. – P. 59–68.
138. Calcium alginate enhances wound healing by up-regulating the ratio of collagen types I/III in diabetic rats / T. Wang, Q. Gu, J. Zhao [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8(6). – P. 6636–6645.
139. Calcium sensing receptor promotes cardiac fibroblast proliferation and extracellular matrix secretion / X. Zhang, T. Zhang, J. Wu [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2014. – Vol. 33(3). – P. 557–568.
140. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes / M. Kacerovsky, I. Musilova, B. Jacobsscki [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – № 28(2). – P. 134–140.
141. Congenital Heart Disease Hospitalizations in Canada: A 10-Year Experience / S. Islam, Y. Yasui, P. Kaul [et al.] // *Can J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 197–203.
142. Cross, J. C. Formation of the placenta and extraembryonic membranes / J. C. Cross // *Ann. Acad. Sci.* – 1998. – № 857. – P. 23–32.
143. Decorin is responsible for progression of non-small-cell lung cancer by promoting cell proliferation and metastasis / X. Shi, W. Liang, W. Yang [et al.] // *Tumour Biol.* – 2015. – № 36(5). – P. 3345–3354.
144. Determinants of the competing outcomes of intrauterine infection, abruption, or spontaneous preterm birth after preterm premature rupture of membranes / D. N. Hackney, K. Kuo, R. J. Petersen [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – № 7. – P. 258–263.

145. Dietrich, C. P. Structural differences of heparan sulfates according to the tissue and species of origin / C. P. Dietrich, H. B. Nader, A. H. Straus // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1983. – № 111(3). – P. 865–871.
146. Duley, L. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia / L. Duley, A. M. Gülmezoglu, D. Chou // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 9.
147. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns / T. Tagliaferro, D. Bateman, C. Ruzal-Shapiro [et al.] // *J. Perinatol.* – 2015. – № 35(2). – P. 99–103.
148. Effects of SAC on oxidative stress and NO availability in placenta: potential benefits to preeclampsia / J. Yu, L. Feng, Y. Hu [et al.] // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 487–494.
149. Effect of undifferentiated connective tissue dysplasia on the development of vesicoureteral reflux in infants / N. A. Petritsa, N. S. Lukyanenko, K. A. Kens [et al.] // *J. of Education, Health and Sport.* – 2017. – Vol. 7, № 10. – P. 186–197.
150. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes / E. Maymon, R. Romero, P. Pacora [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2000. – № 183. – P. 914–920.
151. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects / G. Schwedler, A. Lindinger, P. E. Lange [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100, № 12. – P. 1111–1117.
152. Frey, H. A. The epidemiology, etiology and costs of preterm birth / H. A. Frey, M. A. Klebanoff // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – № 21 (2). – P. 68–73.
153. Gohil, J. T. Evaluation of oxidative stress and antioxidant defense in subjects of preeclampsia / J. T. Gohil, P. K. Patel, P. Gurta // *J. Obstet Gynaecol India.* – 2011. – Vol. 61, № 6. – P. 638–640.
154. Громова, А. М. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы плодных оболочек при их преждевременном разрыве / А. М. Гро-

- мова, Н. И. Митюнина, Э. И. Крутикова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Т. 2(111). – С. 123–125.
155. Guidelines Premature Rupture of Membranes [Electronic resource] / Alabama Perinatal Excellence Collaborative (APEC). – 2013. – Protocol 9. – Ver. 3 – URL: www.apecguidelines.org/wp-content/uploads/2016/07/Premature-Rupture-of-Membranes-6-30-2015.pdf.
156. Napangama, D. K. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding / D. K. Napangama, J. N. Bulmer // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 3–13.
157. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro / R. Menon, I. Boldogh, H.K. Hawkins [et al.] // *Am. J. of Pathology*. – 2014. – Jun, vol. 184, № 6. – P. 1740–1751.
158. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-current data / A. Sípek, V. Gregor, A. Sípek [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 221–242.
159. Inflammatory predictors of neurologic disability after preterm premature rupture of membranes / J. Armstrong-Wells, M. Donnelly, M. D. Post [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 2. – P. 212.
160. Inhibition of collagen synthesis by select calcium and sodium channel blockers can mitigated by ascorbic acid and ascorbyl palmitate / V. Ivanov, S. Ivanova, T. Kalinovsky [et al.] // *Am. J. Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 26–35.
161. Jauniaux, E. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution / E. Jauniaux, L. Poston, G. Burton // *J. Hum Reprod Update*. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 747–755.
162. Лук'яненко, Н. С. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури) / Н. С. Лук'яненко, Н. А. Петріца // *Здоровье ребёнка*. – 2015. – № 2(61). – С. 177–182.

163. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and e-cadherin expression in the endometrium during the implantation window of infertile women before in vitro fertilization treatment / V. O. Maia-Filho, A. M. Rocha, F. P. Ferreira [et al.] // *Reprod Sci.* – 2015. – Apr., vol. 22, № 4. – P. 416–22.
164. Maybin, J. A. Menstrual physiology: implication for endometrial pathology and beyond / J. A. Maybin, H. O. Critchley // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21(6). – P. 748–761.
165. Menon, R. Oxidative Stress Damage as a Detrimental Factor in Preterm Birth Pathology / R. Menon // *Frontiers in Immunology.* – Nov. 2014. – Vol. 5, № 567. – P. 1–14.
166. Mert, I. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. Mert, A. S. Oruc, S. Yuksel // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – Vol. 38, № 4. – P. 658–664.
167. Mutations in MMP9 and MMP13 determine the mode of inheritance and the clinical spectrum of metaphyseal anadysplasia / E. Lausch, R. Keppler, K. Hilbert [et al.] // *Am. J. Hum Genet.* – 2009. – Vol. 85, № 2. – P. 168–178.
168. Neill, T. Decorin: a guardian from the matrix / T. Neill, L. Schaefer, R. V. Iozzo // *Am. J. Pathol.* – 2012. – Vol. 181, № 2. – P. 380–387.
169. Neonatal physiological correlates of near-term brain development on MRI and DTI in very-low-birth-weight preterm infants / J. Rose, R. Vassar, K. Cahill-Rowley [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2014. – № 5. – P. 169–177.
170. Normal and Premature rupture of Fetal Membranes at Term Delivery Differ in Regional Chemotactic Activity and Related Chemokine/Cytokine Production / N. Y. Gomez-Lopez, S. Hernandez-Santiago, A. P. Lobb [et al.] // *Rep. Science.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 276–284.
171. Of pregnancy in women using illegal drugs and in women who smoke cigarettes / M. Black, S. Bhattachacharya, T. Fairley [et al.] // *Acta Obst. Gynecol. Scand.* – 2013. – Vol. 92, Iss 1. – P. 47–52.

172. Olivieri, J. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis / J. Olivieri, S. Smaldone, F. Ramires // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2010. – Vol. 3. – P. 24.
173. Oxidative stress-dependent activation of collagen synthesis is induced in human pulmonary smooth muscle cells by sera from patients with scleroderma-associated pulmonary hypertension / F. Boin, G. L. Erre, A. M. Posadino [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis*. – 2014. – Aug., vol. 1, № 9. – P. 123.
174. Oxidative Stress Damage-Associated Molecular Signaling Pathways Differentiate Spontaneous Preterm Birth and Preterm Premature Rupture of the Membranes / E. H. Dutta, I. Boldogh, F. Behnia [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. – 2016. – Feb., vol. 22, № 2. – P. 143–157.
175. Pregnancy in Patients with Undifferentiated Connective Tissue Disease: Clinical Outcomes in 78 Cases / R. Vagelli, C. Tani, L. Carli [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – Iss. suppl. 2. – P. 621–622.
176. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90 796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin / X. Liu, G. Liu, P. Wang [et al.] // *Int. J. Epidemiol*. – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 884–893.
177. Prevalence of congenital heart disease in rural communities of Pakistan / S. F. Rizvi, G. Mustafa, A. Kundi [et al.] // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*. – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 124–127.
178. Природжені вади розвитку сечовидільної системи в дітей раннього віку та синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Н. С. Лук'яненко, К. А. Кенс, Н. А. Петрица [et al.] // *Почки*. – 2015. – № 1(11). – P. 12–17.
179. Procollagen Type I and III Aminoterminal Propeptide Levels and Severity of Interstitial Lung Disease in Mexican Women With Progressive Systemic Sclerosis / L. Gonzalez-Lopez, A. D. Rocha-Muñoz, E. M. Olivas-Flores [et al.] // *Archivos de Bronconeumologia* – 2015. – Vol. 51, № 9. – P. 440–448.
180. Procollagen type III amino terminal peptide and myocardial fibrosis: A study in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy / C. dos San-

- tos Moreira, F. Serejo, P. Alcântara [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 309–314.
181. Procollagen type III amino-terminal propeptide: a serum biomarker of left ventricular remodelling in paediatric dilated cardiomyopathy / B. D. Kaufman, N. Videon, X. Zhang [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2015. – Feb., № 25(2). – P. 228–236.
182. Proteoglycans in health and disease: novel roles for proteoglycans in malignancy and their pharmacological targeting / A. D. Theocharis, S. S. Skandalis, G. N. Tzanakakis [et al.] // *FEBS J*. – 2010. – № 277. – P. 3904–3923.
183. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science*. – 2014. – № 345 (6198). – P. 760–765.
184. Sarrazin, S. Heparan sulfate proteoglycans / S. Sarrazin, W. C. Lamanna, J. D. Esko // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. – 2011. – Vol. 3, № 7.
185. Serum prolidase activity and oxidative stress markers in pregnancies with intrauterine growth restricted infants / H. Toy, H. Camuzcuoglu, D. T. Arioz [et al.] // *J. Obstet Gynaecol Res*. – 2009. – Des., vol. 35, № 6. – P. 1047–1057.
186. Sung, Y. K. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension Rheum / Y. K. Sung, L. Chung // *Dis. Clin. North. Am*. – 2015. – Vol. 41, №2. – P. 295–313.
187. Stollery, N. Photoguide Connective tissue disorders / N. Stollery // *The Practitioner*. – 2013. – № 257 (1758). – P. 28–29.
188. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease / C. Tani, L. Carli, S. Vagnani [et al.] // *J. Autoimmun*. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 46–49.
189. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases / M. Mosca, C. Tani, S. Vagnani [et al.] // *J. Autoimmun*. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 50–52.
190. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B. J. Premkumar [et al.] // *Reprod. Biol Endocrinol*. – 2012. – Vol. 10(1). – P. 49.

191. The heart rate variability in autonomic stress testing in persons with undifferentiated connective tissue dysplasia / A. V. Akimova, V. A. Mironov, T. F. Mironova [et al.] // *Blood, Heart and Circulation*. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. 1–3.
192. The N-Terminal Propeptide of Type III Procollagen in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Link between Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Cardiovascular Events / Cheng-Hung Lee, Wen-Chen Lee, Shang-Hung Chang [et al.] // *Plos One*. – 2015. – Vol. 10 (1).
193. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool / T. A. Manuck, M. S. Esplin, J. Biggio [et al.] // *Am. J. Obst. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, Iss. 487. – P. 1–11.
194. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes. / G. T. Sukhikh, N. E. Kan, V. L. Tyutyunnik [et al.] // *The J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 656–659.
195. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus / M. Lappas, U. Hiden, G. Desoye [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2011. – № 15(12). – P. 3061–3100.
196. Timing of histologic progression from chorio-decidualitis to chorio-decidual-amnionitis in the setting of preterm labor and preterm premature rupture of membranes with sterile amniotic fluid [Electronic resource] / C. W. Park, J. S. Park, E. R. Norwitz [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143023>.
197. *Ureoplasma* species and *Mycoplasma hominis* in cervical fluid of pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, L. Pliskova, R. Kutova [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1–7.
198. Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist / B. E. Ghoul, T. Squalli, A. Servais [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Feb., vol. 5, № 2. – P. 205–210.

199. Усенко, О. Ю. Частота та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих хірургічного стаціонару / О. Ю. Усенко, Я. Ю. Войтів // Клінічна хірургія. – 2017. – № 10. – С. 5–7.
200. Usefulness of maternal serum C-reactive protein with vaginal *Ureoplasma urealyticum* as a marker for prediction of imminent preterm delivery and chorioamnionitis in patient with preterm labor or preterm premature rupture of membranes / D. W. Kwak, H. Y. Cho, J. Y. Kwon [et al.] // *J/ of Perinatal Medicine*. – 2015. – Vol. 43, Iss. 4. – P. 409–415.
201. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and secondhand smoke exposure in pregnancy 2013 [Electronic Resource]. – WHO, 2013. – 103 p. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/1/94555/1/9789241506076eng.pdfua=1>.
202. Волошин, О. М. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури) / О. М. Волошин, О. Ю. Чумак // *Zdorov'ye Rebenka*. – 2017. – № 12. – С. 720–727.
203. Zabłocka, A. The two faces of reactive oxygen species / A. Zabłocka, M. Janusz // *Postery Hig. Med. Dosw. (Online)*. – 2008. – № 62. – P. 118–124.