

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Парейшвили Виолетта Васильевна

Официальные оппоненты:

Тетелютина Фаина Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, заведующий.

Шалина Раиса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России: www.niimid.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Проблема преждевременных родов (ПР) 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 заболеваемости и смертности (Арушанова А.Г. и др., 2016; Каткова Н.Ю. и др., 2017; Новикова В.А. и др., 2017; Romero R. et al., 2014). Причины недонашивания и ПР многообразны и являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и генетических факторов (Шалина Р.И. и др., 2015; Frey H.A. et al., 2016). Одной из наиболее частых причин инициации ПР является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), в генезе которого при недоношенной беременности принимают участие воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция (Шалина Р.И. и др., 2015; Хамадянов У.Р. и др., 2016; Hackney D.N., 2015; Kacerovsky M. et al., 2015; Kwak D.W. et al., 2015; Park C.W. et al., 2015), дисбаланс микроэлементов (Громова О.А. и др., 2014; Макаров О.В. и др., 2014), осложнения и заболевания, перенесенные женщиной при беременности (Арушанова А.Г. и др., 2016). В этиопатогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности конечной точкой приложения являются элементы соединительной ткани, определяющие их прочностные характеристики (Акатова Е.В. и др., 2016).

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) широко распространена в популяции (Земцовский Э.В. и др., 2013; Agarwal A. et al., 2012). Основной причиной развития данной патологии является нарушение синтеза волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани (Бен Салха М. и др., 2016; Tani C. et al., 2014; Armstrong-Wells J. et al., 2015).

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

Степень разработанности темы

Сведения о нарушении синтеза коллагена по уровню оксипролина и гидроксипролина в биологических жидкостях при недифференцированной дисплазии соединительной ткани сообщаются многими авторами (Лукина Т.С., 2015; Тетелютина Ф.К. и др., 2015). Содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови изучалось при различной экстрагенитальной патологии вне беременности (Драпкина О.М. и др., 2016; Carlos dos Santos Moreira et al., 2015). Исследование этого белка при беременности у женщин с нДСТ не проводилось. Уровень декорина во время беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани не определялся. Многие исследования касаются осложнений беременности, связанных с дефицитом маг-

ния в организме (Лукина Т.С., 2015; Кудинова Е.Г., 2016). Однако в доступных публикациях отсутствуют данные о прогностической значимости уровня магния при преждевременном излитии околоплодных вод на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Существенная роль в патогенезе преждевременных родов, преэклампсии принадлежит оксидативному стрессу (Шалина Р.И. и др., 2015; Menon R., 2014; Dutta E.H. et al., 2016). Сведения об антиоксидантной системе при недоношенной беременности на фоне нДСТ в доступных источниках литературы отсутствуют. Всё выше перечисленное определило актуальность настоящего исследования.

Цель 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 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 недифференцированной 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 осложнений 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 проколлагена III типа в сыворотке крови.

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 повышены показатели индуцированной хемилюминесценции, увеличено содержание гидроксипролина, уменьшен уровень N-терминального пропептида проколлагена 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 проколлагена 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 проколлагена 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 с разрывом 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 содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа (патент № 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 новорожденных по показателям N-терминального пропептида проколлагена III типа у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – доктор медицинских наук, профессор А.И. Малышкина). 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).

Обследовано 183 женщины в срок 22–36 недель беременности. I группу составили 50 беременных с нДСТ и преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) (шифр по МКБ-Х: O42.1). 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 женщины. Критериями отбора пациенток в основные группы послужили: наличие нДСТ по классификации Т.Ю. Смольновой, 2003 (Евтушенко С.К. и др., 2009); срок беременности 22–36 недель; отсутствие вирусно-бактериального инфицирования половых органов. Критериями исключения пациенток из основных групп были: дифференцированные формы ДСТ, антифосфолипидный синдром, беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность. В группу сравнения вошли женщины с одноплодной спонтанно наступившей беременностью в сроках гестации 22–36 не-

дель без нДСТ, с ПИОВ вследствие наличия инфекции половых органов. Исходы беременности прослежены у всех 183 пациенток.

Все пациентки дали информированное согласие на участие в обследовании.

В качестве материала для исследования использовались периферическая венозная кровь, внеплацентарные оболочки последов.

Клинические методы включали сбор анамнеза, наружное и внутреннее акушерское исследование, полное клинико-лабораторное обследование. Наличие признаков нДСТ оценивали по заключениям смежных специалистов, результатам клинического осмотра, показателям антропометрического, рентгенологического и ультразвукового исследований. В раннем неонатальном периоде у новорождённых оценивались соматометрические показатели физического развития по выкопировке историй развития новорождённых.

Биохимические методы. Концентрацию магния и кальция (в ммоль/л) в сыворотке крови и суспензии эритроцитов определяли колориметрическим способом на аппарате Sat-450 (Италия) с использованием реактивов BIOLABO (Франция). Концентрация N-терминального пропептида проколлагена III типа (P1NP) в сыворотке крови (в пг/мл) и гомогенате ткани плодных оболочек (пг/мг) определялась ИФА методом с использованием реагентов фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Концентрация гидроксипролина (в нг/мл) определялась ИФА методом реагентами фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Концентрация декорина (пг/мл) определялась ИФА методом реагентами фирмы Sigma-Aldrich (США). Оценку антиоксидативной активности сыворотки крови проводили методом хемилюминесценции с регистрацией на приборе «БХЛ-07» («Медозон», Россия). Параметры хемилюминесценции рассчитывались автоматически.

Морфологические методы. Исследование внеплацентарных оболочек последов включало визуальный осмотр и обзорную гистологию. Иммуногистохимическим методом изучали экспрессию матриксных металлопротеиназ 9 типа (ММП-9) структурами внеплацентарных оболочек. 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). Для изучения структурных компонентов внеплацентарных оболочек на ультраструктурном уровне использовали трансмиссионный электронный микроскоп (ЭВМ-100АК).

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. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

С учетом характера распределения, отличного 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, чувствительности, специфичности. Для оценки факторов риска рассчитывался относительный риск с 95% доверительным интервалом с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

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.

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 конфе-

ренциях 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).

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани прошёл предрегистрационное испытание в акушерской клинике ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

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.

Личное участие автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Автором лично проводился отбор беременных в группы согласно критериям включения и исключения, обследование беременных. Заполнялись индивидуальные карты наблюдений, осуществлялся динамический контроль за пациентами, прослежены исходы беременности. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Сформулированы выводы, основные положения и практические рекомендации.

Публикации

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

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех исследуемых группах женщины находились в активном репродуктивном возрасте, при этом средний возраст был достоверно выше у пациенток с нДСТ по сравнению с женщинами без указанной патологии ($p_{к-л,п} = 0,010$). Изучение спектра экстрагенитальных заболеваний показало, что четы-

ре и более патологии имели все женщины с нДСТ, тогда как в группе контроля и в группе сравнения таких пациенток не было ($p_{к-г,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$).

По данным Д.Ю. Латышева и др. (2016); О.В. Шестаковой и Ф.К. Тетелютиной (2016), наиболее распространёнными признаками дизэмбриогенеза, относящимися к группе нарушений соединительной ткани, являются костно-суставные изменения. По нашим данным, основными фенотипическими признаками ДСТ у пациенток являлись скелетопатии: сколиоз (85,0%), кососмещённый таз (85,0%), плоскостопие (38,0%), неправильный прикус (30,0%), готическое нёбо (19,0%), гипермобильность суставов (19,0%), впалая грудь (13,0%).

Клинико-эпидемиологическое значение синдрома ДСТ в формировании врождённых пороков сердца отмечают многие авторы (Мадиева М.Р. и др., 2017; Liu X. et al., 2015; Rizvi S.F. et al., 2015; Islam S. et al., 2016). Врождённые пороки сердца были диагностированы у 13,0% пациенток с нДСТ ($p_{гр.ср-г,II} = 0,021$). Нарушения сердечного ритма ($p_{к-г,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$), вегето-сосудистая дистония ($p_{к-г,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$), варикозное расширение вен нижних конечностей ($p_{к-г,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$), кариес зубов ($p_{к-г,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$), гастрит ($p_{к-г,II} = 0,037$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,003$), миопия ($p_{к-г,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$), хронический пиелонефрит ($p_{к-г,II} = 0,011$; $p_{гр.ср-г,II} = 0,039$) достоверно чаще имели место у пациенток с нДСТ по сравнению с женщинами групп контроля и сравнения. У обследованных женщин с нДСТ и ПИОВ при недоношенной беременности по сравнению с женщинами с нДСТ без излития околоплодных вод в те же сроки беременности отдельные проявления соединительнотканной дисплазии встречались достоверно чаще: миопия ($p_{г-г} = 0,009$, $OR_{г-г} 1,82$; 95% ДИ 1,1–3,0), нарушения сердечного ритма ($p_{г-г} = 0,009$, $OR_{г-г} 1,67$; 95% ДИ 1,2–2,4), кариес зубов ($p_{г-г} = 0,005$, $OR_{г-г} 2,144$; 95% ДИ 1,2–3,9), остеохондроз позвоночника ($p_{г-г} = 0,002$, $OR_{г-г} 2,006$; 95% ДИ 1,5–2,8), симфизит ($p_{г-г} = 0,004$, $OR_{г-г} 1,991$; 95% ДИ 1,5–2,7).

Нарушения менструальной функции (альгодисменорея, опсоменорея, аменорея, гиперполименорея) достоверно чаще имели место у пациенток с нДСТ ($p_{к-г,II} = 0,01$, $OR_{к-г,II} 1,318$; 95% ДИ 1,1–1,6; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-г,II} 1,615$; 95% ДИ 1,3–2,0). Среди гинекологической патологии у обследованных ведущее место занимали воспалительные и инфекционные заболевания половых органов. Вагиниты, эндоцервициты, эктопия шейки матки, хронические эндометриты, хронические сальпингоофориты, верифицированные урогенитальные инфекции достоверно чаще встречались у женщин группы сравнения ($p_{к-гр.ср} = 0,000$, $OR_{к-гр.ср} 4,941$; 95% ДИ 2,5–9,7; $p_{гр.ср-г,II} = 0,000$, $OR_{гр.ср-г,II} 11,24$; 95% ДИ 5,4–23,2).

По результатам исследований многих авторов (Кан Н.Е. и др., 2015; Игнатко И.В. и др., 2016; Vagelli R. et al., 2016), нДСТ является причиной грозных осложнений беременности и родов. По нашим данным, течение настоящей бере-

менности было осложнённым у всех (100,0%) женщин I и II групп, а также у всех (100,0%) пациенток группы сравнения. Достоверно чаще на фоне нДСТ встречались рвота беременных ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$), угроза прерывания на ранних сроках ($p_{к-I,II} = 0,000$), угрожающий поздний выкидыш ($p_{к-I,II} = 0,000$), угрожающие преждевременные роды ($p_{к-I,II} = 0,000$), истмико-цервикальная недостаточность ($p_{к-I,II} = 0,001$) по сравнению с группой контроля. При нДСТ часто наблюдается плацентарная недостаточность (Стяжкина С.Н. и др., 2014; Подзолкова Н.М. и др., 2017). В нашем исследовании хроническая плацентарная недостаточность, хронический дистресс плода и задержка его роста достоверно чаще имели место у пациенток с нДСТ по сравнению с таковыми в группах контроля и сравнения ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Осложнения в родах (патологический прелиминарный период, слабость и дискоординация родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, клиническое несоответствие головки плода и таза, острый дистресс плода, разгибательные вставления головки, аномалии отделения и выделения последа, травмы шейки матки, стенок влагалища и промежности) были зарегистрированы у 80,0% женщин I и II групп, в группе контроля – у 24,24% ($p_{к-I,II} = 0,000$). Таким образом, осложнения в родах у пациенток с нДСТ встречались в 3,3 раза чаще, чем в контрольной группе.

Всего родилось 183 ребёнка (соответственно по группам: в контрольной – 33, в группе сравнения – 50, в I – 50, во II – 50). Гестационный возраст к моменту рождения был от 25 до 40 недель. Масса тела детей, родившихся у женщин с нДСТ, была ниже, чем при отсутствии указанной патологии ($p_{к-I} = 0,010$; $p_{к-II} = 0,001$). Дети рождались «маловесными» для гестационного возраста, что согласуется с данными других исследователей (Масленников А.В., 2014). Респираторный дистресс-синдром, врождённая пневмония, конъюнктивиты, энтероколиты достоверно чаще имели место у детей группы сравнения относительно группы контроля и обеих основных групп ($p_{к-гр.ср.} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,000$). Этот факт согласуется с мнением других авторов (Артымук Н.В. и др., 2016; Мамедалиева Н.М. и др., 2016; Tagliaferro T. et al., 2015), подчёркивающих возникновения инфекции у детей на фоне инфекции организма матери. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза, как самые ранние признаки перенесённой антенатальной гипоксии, диагностированы у 61,0% новорождённых I и II групп, преобладая у детей I группы, которые рождались после преждевременного излития околоплодных вод ($p_{к-I,II} = 0,000$, $OR_{к-I,II} 1,816$; 95% ДИ 1,5–2,2; $p_{I-II} = 0,000$, $OR_{I-II} 2,913$; 95% ДИ 1,6–5,3). Причинами возникновения пороков и аномалий развития могут служить генетические, инфекционные, экологические факторы, тератогенное действие некоторых препаратов, недостаточность маточно-

плацентарного кровообращения (Бачина А.В., 2015; Мелешкина А.В. и др., 2015). По нашим данным, врождённые пороки развития в пересчёте на 1000 детей, родившихся от матерей, страдавших нДСТ, составляли 310 случаев (31,0%). Частота врождённых пороков развития у детей от 0 до 14 лет в общей популяции в Российской Федерации в 2012 г. составляла 11,8 случая на 1 тыс. родившихся – 1,2% (по данным Росстата). Высокий показатель врождённых пороков развития у детей, родившихся у женщин с нДСТ, объясняется наличием аномалий коллагеновых структур при нДСТ, когда при воздействии экзогенных и эндогенных факторов в период онтогенеза создаются условия для их возникновения, об этом свидетельствуют данные М.Р. Мадиевой и др. (2017). Вопросы этиопатогенеза патологии беременности и заболеваний родившихся детей сводятся в конечном итоге к состоянию элементов соединительной ткани, имеющей врождённый дефект синтеза коллагена, предопределяющий неполноценность соединительнотканного каркаса, который приобретает клиническую значимость (Мирошниченко Е.П., 2014).

Об интенсивности обмена коллагена (основного фибриллярного белка соединительной ткани), нарушении его синтеза при нДСТ принято судить по содержанию оксипролина или гидроксипролина в биологических жидкостях (Лукина Т.С., 2015; Тетелютина Ф.К. и др., 2015). Наши исследования показали, что содержание гидроксипролина в сыворотке крови в сроке гестации 22–36 недель в I группе (470,90 нг/мл) было достоверно выше, чем в группе контроля (142,30 нг/мл) и сравнения (51,40 нг/мл) ($p_{к-I} = 0,028$; $p_{гр.ср-I} = 0,001$; $p_{к-I,II} = 0,039$).

Изучение метаболизма соединительной ткани по показателям 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 др.) достоверно выше и является одним из патогенетических звеньев ПРПО.

Содержание гидроксипролина в гомогенате ткани плодных оболочек у пациенток с нДСТ изменялось с такой же закономерностью, как и в сыворотке крови (I группа – 25,94 нг/мг; II группа – 19,82 нг/мг; I, II группы – 22,23 нг/мг) ($p_{к-I} = 0,001$; $p_{к-II} < 0,025$; $p_{к-I,II} = 0,002$). 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, затяжном характере этого разрушения у пациентов с нДСТ по сравнению с пациентами без нДСТ и являются патогенетическим звеном преждевременного излития околоплодных вод. Уровень гидроксипролина при ПИОВ у женщин без нДСТ (группа сравнения – 16,54 нг/мг)

не отличался от аналогичного показателя в группе контроля (11,43 нг/мл). Указанное подчёркивает значение наличия нДСТ в вопросах этиопатогенеза ПИОВ в отличие от патогенеза излития вод при инфекции.

Исследование содержания РШНР в сыворотке крови у беременных показало, что в I группе N-терминальный пропептид проколлагена III типа составил 58,90 пг/мл, что достоверно выше ($p_{к-I} = 0,000$), чем в контроле (9,40 пг/мл), и ниже, чем во II группе (80,20 пг/мл) ($p_{I-II} = 0,000$); во II группе достоверно выше ($p_{к-II} = 0,000$), чем в контроле. Изучение показателей РШНР у пациенток с нДСТ как с ПИОВ, так и без такового (66,10 пг/мл) выявило достоверное их увеличение по сравнению с группой контроля ($p_{к-I,II} = 0,000$).

Нами было выявлено существенное повышение уровня РШНР в сыворотке крови у женщин при ПИОВ, связанном с инфекционным процессом в организме без наличия нДСТ (152,70 пг/мл) по сравнению с группой контроля ($p_{к-гр. ср.} = 0,000$), с I ($p_{гр. ср-I} = 0,018$), со II ($p_{гр. ср-II} = 0,000$). Подобная ситуация указывает на значительный распад коллагена III типа во внеклеточном матриксе системного уровня при наличии инфекции в организме. Повышенное содержание РШНР 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.

Проведённый ROC-анализ позволил выявить диагностическую и прогностическую значимость содержания РШНР в сыворотке крови. Уровень РШНР более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл в сыворотке крови свидетельствует о наличии нДСТ (патент № 2639820 от 22.12.16) с точностью 91,0%, специфичностью 95,0%, чувствительностью 88,0%.

При уровне РШНР более 61,80 пг/мл у женщин с нДСТ прогнозируются перинатальные поражения ЦНС у новорождённых (чувствительность – 91,7%, специфичность – 90,0%, AUC – 0,942).

Декорин является одним из протеогликанов внеклеточного матрикса, богат лейцином и 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 (Маринкин И.О. и др., 2014) и разрыву плодного пузыря при воспалительных процессах наружных и внутренних половых органов инфекционного генеза.

Уровень декорина в сыворотке крови женщин с нДСТ (2837,18 пг/мл) достоверно не отличался от показателей этого протеогликана у женщин контроля (2744,00 пг/мл) ($p > 0,05$). Показатели декорина в сыворотке крови пациенток

группы сравнения (3283,05 пг/мл), где имело место ПИОВ в связи с инфекцией в организме, были достоверно выше, чем в контроле ($p_{к-гр.ср} = 0,036$). Высокое содержание декорина, являясь составляющим органических дисфункций соединительной ткани, свидетельствовало о нарушении её метаболизма у пациенток с воспалительными процессами половых органов. Содержание декорина в гомогенате ткани плодных оболочек, полученных после родов, было высоким в контрольной (442,04 пг/мг) и II (431,26 пг/мг) группах, не отличаясь достоверностью ($p > 0,05$), что свидетельствовало об участии декорина в процессах пролиферации коллагеновых фибрилл на фоне беременности, протекающей без инфекционного начала и в условиях своевременного вскрытия плодного пузыря. Показатели декорина в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин I группы (196,48 пг/мг) были достоверно ниже их значения в контроле ($p_{к-I} = 0,004$). 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 преждевременным излитием околоплодных вод. Показатели декорина в гомогенате ткани плодных оболочек можно рассматривать как патогенетическое звено нарушения прочности структуры плодных оболочек.

Таким образом, информативность биохимических показателей обусловлена тем, что при осложнённой гестации у женщин с нДСТ «дефектные волокна» и углеводно-белковые комплексы соединительной ткани быстро теряют свою структурность. Биохимические маркёры нарушения соединительной ткани – гидроксипролин, РШНР, декорин – свидетельствуют о том, что нДСТ является фактором, нарушающим ремоделирование плодных оболочек при недоношенной беременности, приводящим к ПИОВ. Понимание особенностей метаболизма соединительной ткани, в том числе гидроксипролина, РШНР и декорина в крови и гомогенате плодных оболочек, раннее выявление их нарушений может составить основу профилактики формирования и прогрессирования неблагополучия во время беременности, в частности, преждевременного излития околоплодных вод.

Магний оказывает разностороннее действие на метаболизм соединительной ткани (Торшин И.Ю. и др., 2010). Уровень магния в сыворотке крови у беременных с нДСТ (0,76 ммоль/л) был достоверно ниже, чем в контроле (0,85 ммоль/л) ($p_{к-I,II} = 0,013$). Содержание магния в суспензии эритроцитов у женщин с нДСТ (1,49 ммоль/л) при сроках гестации 22–36 недель было достоверно ниже этого показателя в контроле (1,955 ммоль/л) и в группе сравнения (1,60 ммоль/л) ($p_{к-I,II} = 0,000$; $p_{гр.ср-I,II} < 0,05$), а также 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 преждевременному излитию околоплодных вод.

По результатам проведённого нами ROC-анализа определено, что содержание магния в суспензии эритроцитов крови, менее или равное 1,59 ммоль/л, (чувствительность – 95,0%, специфичность – 75,0%, AUC – 0,798) даёт возможность прогнозировать ПИОВ. Содержание магния в гомогенате ткани плодных оболочек было достоверно ниже у женщин с нДСТ (13,435 мкг/г) по сравнению с таковым у пациенток контрольной группы (24,35 мкг/г) и группы сравнения (24,98 мкг/г) ($p_{к-1,II} = 0,002$; $p_{гр.ср-1,II} = 0,036$). Концентрация магния в гомогенате ткани плодных оболочек у женщин с нДСТ при ПИОВ (7,64 мкг/г) была достоверно ниже, чем у женщин с нДСТ и своевременным излитием вод (17,17 мкг/г) ($p_{1-II} = 0,026$). Пониженное содержание магния в плодных оболочках при ПИОВ у женщин с нДСТ, на наш взгляд, свидетельствует о неполноценном локальном состоянии соединительной ткани плодных оболочек при нДСТ в ситуации общего дефицита магния в организме. По данным литературы (Кудинова Е.Г., 2016), у пациенток с аномальным коллагенообразованием при беременности отмечено снижение уровня кальция в плазме крови. Содержание кальция в сыворотке крови у обследованных нами женщин оказалось достаточным и не различалось между группами. Наши данные согласуются с мнением Т.М. Твороговой и А.С. Воробьёвой (2012) о том, что на фоне гипوماгнемии и нормального уровня кальция в сыворотке крови активируются матриксные металлопротеиназы, что приводит к деградаци и распаду коллагенового волокна, то есть запуску механизмов ремоделирования коллагена. В клинике это проявляется на локальном уровне разрывом ткани околоплодных оболочек и преждевременным излитием вод.

Наступление беременности не изменяет показателя антиоксидантной ёмкости плазмы крови (Беляева А.С. и др., 2012). Тем не менее N. Wibowo et al. (2012) указывают на снижение антиоксидантной активности сыворотки крови и выраженное увеличение продуктов перекисного окисления липидов перед своевременными родами, что оказывает влияние на структурные свойства липидного бислоя мембран, обуславливая повышенную его проницаемость для окситотических веществ перед родами и чувствительность матки к утеротоническим препаратам. Аналогичная ситуация происходит при развитии преждевременных родов. Оксидативному стрессу принадлежит существенная роль в патогенезе осложнений беременности (Шалина Р.И. и др., 2013; Gohil J.T. et al., 2011; Yu J. et al., 2012). Значительное повышение показателей кинетической кривой хемилюминесценции обнаружено у всех пациенток I и II групп относительно группы контроля и сравнения ($p < 0,05$). Результаты наших исследований указывают на усиление свободнорадикального окисления и повышение антиоксидантной активности у пациенток с нДСТ в сроках 22–36 недель беременности независимо от времени отхождения около-

плодных вод по сравнению с таковым у женщин без нДСТ. Выявленное напряжение антиоксидантной системы можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на нейтрализацию агрессивных частиц в условиях окислительного стресса при нДСТ.

Таким образом, беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является осложнённой и требует 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.

У женщин I и II групп в морфологии внеплацентарных оболочек отмечены изменения их структурной организации на различных уровнях. На тканевом и клеточном уровнях наблюдались субамниальный отёк, дезориентация и фрагментация коллагеновых структур компактного слоя, преобладание вакуолизированных форм цитотрофобласта. Ультраструктурные характеристики плодных оболочек у пациенток I и II групп имели следующие особенности: микроворсинки амниотического эпителия уменьшены; фибробласты с компактным слоем, с инвагинатами нуклеолеммы ядра; волокнистые структуры с очагами деструкции; клетки цитотрофобластического слоя с расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума; кариопикноз и кариолизис; цитоплазма и плазмолемма с многочисленными инвагинатами; ядра клеток крупные, неправильной формы. Эти изменения сопровождались нарушением функций клеток внеплацентарных оболочек, выявленным при иммуногистохимическом исследовании в виде увеличения экспрессии ММП-9 амниоцитами (в I, II группах – 2,165 у. е.; в группе контроля – 1,80 у. е.; сравнения – 2,00 у. е.) ($p_{к-I,II} = 0,001$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,002$) и клетками цитотрофобласта (в I, II группах – 2,40 у. е.; в группе контроля – 1,90 у. е.; сравнения – 2,10 у. е.) ($p_{к-I,II} = 0,002$; $p_{гр.ср-I,II} = 0,001$). Повышение уровня ММП-9 при нДСТ закономерно, поскольку коллагеназа расщепляет коллаген и способствует деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как протеогликаны, декорин, гидроксипролин, РИИПР, фибромодулин, фибронектин (Stollery N., 2013). Указанное расценивается как приспособительная реакция последов при нДСТ, свидетельствующая о прогрессирующей деструкции компонентов экстрацеллюлярного матрикса (Перетятко Л.П. и др., 2018).

На основании полученных результатов нами была разработана схема патогенетических звеньев ПИОВ у женщин с нДСТ (рис. 1). Понимание схемы патогенеза позволит проводить профилактические мероприятия, предотвращающие ПИОВ у женщин с нДСТ, что уменьшит число ПР у указанного контингента пациенток.

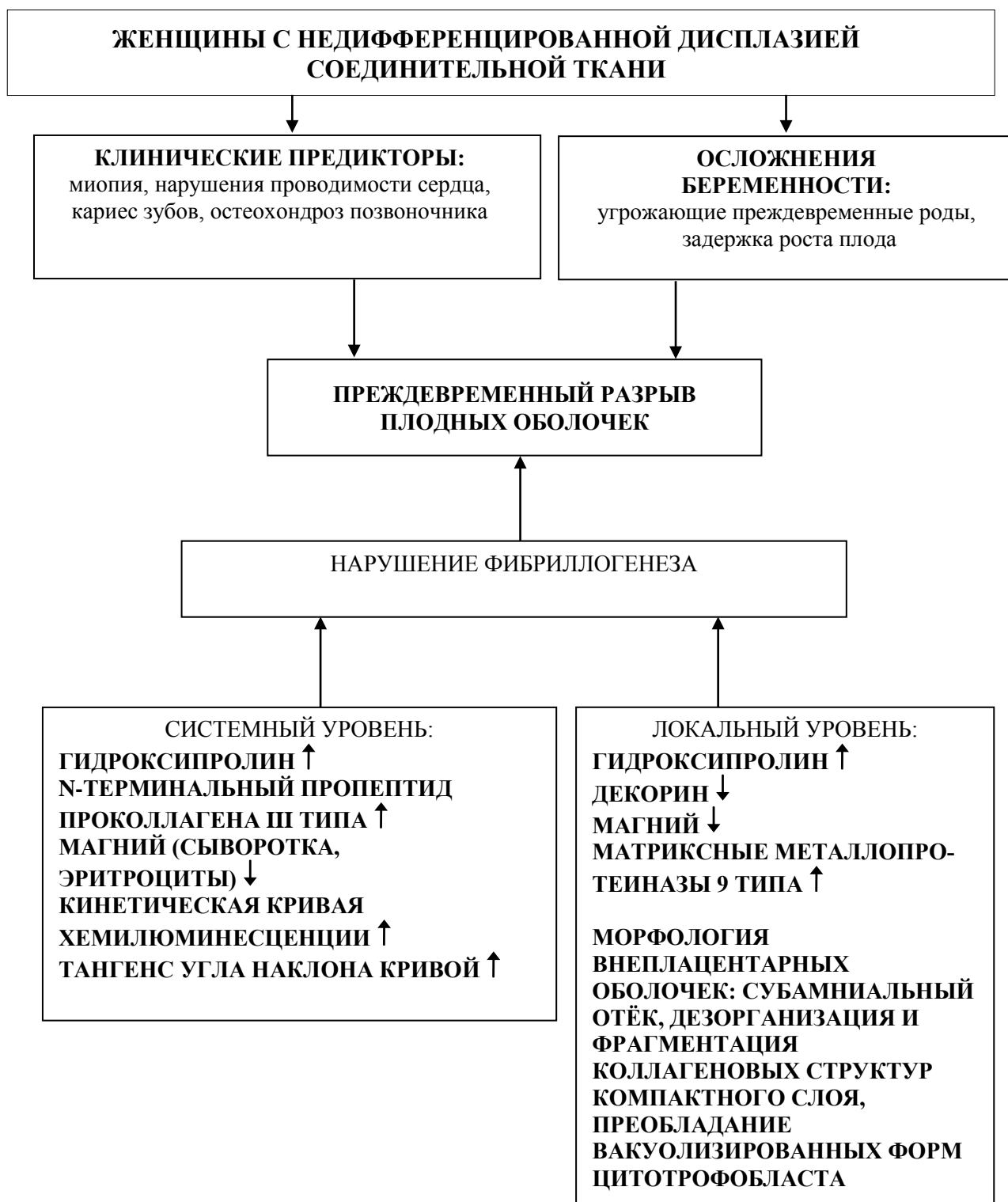


Рисунок 1 – Схема патогенеза преждевременного излития околоплодных вод у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в 22–36 недель гестации

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 при данной беременности (угроза прерывания, истмико-цервикальная недостаточность, хроническая плацентарная недостаточность), чаще рождались дети, «маловесные» для гестационного возраста, с кардиопатиями, врождёнными аномалиями (пораками развития) по сравнению с женщинами без недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Отдельные проявления соединительнотканной дисплазии: миопия, нарушения проводимости сердца, кариес зубов, остеохондроз позвоночника; осложнения беременности: угрожающие преждевременные роды, задержка роста плода преобладали у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и преждевременным излитием околоплодных вод в отличие от 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 преждевременным излитием околоплодных вод в отличие от пациенток без нДСТ и ПИОВ имело место повышение показателей индуцированной хемилюминесценции, увеличение содержания гидроксипролина, уменьшение со-

держания N-терминального пропептида проколлагена III типа и декорина в сыворотке крови.

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 имело место увеличение содержания гидрокси-пролина, уменьшение N-терминального пропептида проколлагена III типа, декорина, магния в гомогенате ткани плодных оболочек, увеличение индекса экспрессии металлопротеиназ 9 типа в амниоцитах и цитотрофобласте внеплацентарных оболочек

3. Морфологическим субстратом недифференцированной дисплазии соединительной ткани у рожениц являлись 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 нДСТ у беременных в сроке гестации 22–36 недель может быть показатель N-терминального пропептида проколлагена III типа, а именно: содержание N-терминального пропептида проколлагена III типа более 52,00 пг/мл, но менее 101,00 пг/мл является показателем наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

5. Дополнительным прогностическим критерием 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 и при значении данного показателя более 52,00 пг/мл, но менее 101,00 пг/мл диагностировать недифференцированную дисплазию соединительной ткани с точностью 91,0 %, специфичностью 95,0 %, чувствительностью 88,0 %.

3. Дополнительным прогностическим критерием преждевременного излития околоплодных вод в сроках недоношенной беременности служит: содержание магния, менее или равное 1,59 ммоль/л с чувствительностью 95,0%, специфичностью 75,0%, Area Under the ROC-curve 0,798. Дополнительным прогностическим критерием перинатального поражения центральной нервной системы у новорождённых является 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций

1. Состояние свободнорадикального окисления у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В. В. Парейшвили, **А. П. Вахромеев**, О. Г. Ситникова [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 4–9.
2. **Вахромеев, А. П.** Течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. П. Вахромеев // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2. – С. 20.
3. Пат. 2639820 Российская Федерация, МПК⁵¹ G01N 33/68 (2006.01) 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. ; патентообладатель ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России. – 2016125177 ; заявл. 24.06.2016 ; опубл. 22.12.2017. Бюл. № 36. – 9 с.

4. Исследование содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин / В. В. Парейшвили, **А. П. Вахромеев**, О. Г. Ситникова [и др.] // Таврический медико-биологический вестн. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 110–115.
5. Сарыева, О. П. Ультраструктура плодных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. П. Сарыева, **А. П. Вахромеев**, В. В. Парейшвили // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 77.
6. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин / О. П. Сарыева, Л. П. Перетятко, **А. П. Вахромеев**, В. В. Парейшвили // Арх. патологии. – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 26–32.

**Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций
и тезисы докладов**

7. Особенности течения беременности, родов и морфология последа у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **А. П. Вахромеев**, О. П. Сарыева, В. В. Парейшвили [и др.] // XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя». – М., 2014. – С. 36–37.
8. Парейшвили, В. В. Течение беременности у женщин с вертебральной патологией / В. В. Парейшвили, **А. П. Вахромеев** // XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя». – М., 2014. – С. 146–147.
9. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная активность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности / О. Г. Ситникова, В. В. Парейшвили, С. Б. Назаров, **А. П. Вахромеев** [и др.] // Таврический медико-биологический вестн. – 2015. – Т. 18, № 1(69). – С. 120–122.
10. **Вахромеев, А. П.** Особенности показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы защиты при дородовом разрыве плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. П. Вахромеев // Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново, 2015. – С. 130.
11. Особенности течения беременности, родов и морфологические изменения в последах женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинико-морфологическое исследование) / **А. П. Вахромеев**, О. П. Сарыева, В. В. Парейшвили [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сб. науч. тр. – Иваново, 2015. – С. 37–41.

12. Дефицит магния и его связь с дородовым излитием околоплодных вод у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В. В. Парейшвили, О. Г. Ситникова, **А. П. Вахромеев** [и др.] // Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя – 2016». – М., 2016. – С. 81–82.
13. Особенности содержания магния в различных биосубстратах у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при беременности / А. И. Малышкина, В. В. Парейшвили, **А. П. Вахромеев** [и др.] // Материалы X юбилейного регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя». – М., 2017. – С. 86–88.
14. **Вахромеев, А. П.** Особенности обмена N-терминального пропептида проколлагена III типа (P1NP) на системном и локальном уровнях у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности / А. П. Вахромеев, В. В. Парейшвили // Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2017. – С. 303–304.
15. Сарыева, О. П. Патоморфология последов женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О. П. Сарыева, **А. П. Вахромеев**, Л. П. Перетятко // Материалы Всероссийской конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии». – Рязань, 2017. – С. 184–186.
16. Сарыева, О. П. Патоморфология внеплацентарных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. П. Сарыева, Л. П. Перетятко, **А. П. Вахромеев** // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 288–289.
17. **Вахромеев, А. П.** Характеристика и диагностика кососмещённого таза у женщин со сколиотической болезнью на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. П. Вахромеев, В. В. Парейшвили // Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – Иваново, 2019. – С. 357–359.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	доверительный интервал
ММП	матриксная металлопротеиназа
нДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОР	относительный риск
ПИОВ	преждевременное излитие околоплодных вод
ПР	преждевременные роды
ЦНС	центральная нервная система
AUC	area under the ROC-curve (площадь под ROC-кривой)
P1NP	N-терминальный пропептид проколлагена III типа
ROC	Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приёмника)

ВАХРОМЕЕВ Алексей Павлович

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 17.09.2019. Формат 60×84¹/₁₆.
Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ИП Вахромеев

