

На правах рукописи

Апресян Сергей Владиславович

**Гестационные осложнения и пути их профилактики у женщин с
экстрагенитальными заболеваниями**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва
2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов».

Научный консультант - заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессор **В.Е.Радзинский**

Официальные оппоненты: профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «им. Н.И. Пирогова» доктор медицинских наук, профессор **Р.И.Шалина**

руководитель 1-ого акушерского отделения ГУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», доктор медицинских наук, профессор **В.А.Петрухин**

профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», доктор медицинских наук, профессор **О.Ф.Серова**

Ведущая организация: ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2012 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «___» _____ 2012 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор**

И.М. Ордянец

Список условных сокращений.

АГ – артериальная гипертензия
АЖ – амниотическая жидкость
АЛаТ - аланиниминотрансфераза
АП – артерия пуповины
АСаТ - аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БВ – бактериальный вагиноз
БПР – бипариетальный размер
ГБ – гипертоническая болезнь
ДБ – диаметр бедра
ДЖ – диаметр живота
ЗРП – задержка роста плода
ИП – индекс пульсации
ИР – индекс резистентности
ИФР – инсулиноподобный фактор роста 1
ЛЗР – лобнозатылочный размер
МА – маточные артерии
МГК – многоядерные гигантские клетки
МПК – маточно-плацентарный кровоток
НЖО – нарушение жирового обмена
НЗ – неонатальная заболеваемость
ПАМГ – плацентарный альфа-микроглобулин
ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод
ПЛ – плацентарное ложе
ПН – плацентарная недостаточность
ППК –плодово-плацентарный кровоток
ПС – перинатальная смертность
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РА – радиальные артерии
СА – спиральные артерии
СДО – систоло-диастолическое отношение
СМА – среднемозговая артерия
ТБГ – трофобластический бета-глобулин
ТВ – тромбиновое время
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГ – фибриноген
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ФПС – фетоплацентарная система
ЦТК- цикл трикарбоновых кислот
ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания
ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Одной из основных задач современного акушерства и гинекологии является снижение материнской заболеваемости и смертности, улучшение основных качественных показателей службы родовспоможения. По заключению ВОЗ (2007), 88-98% случаев материнской смертности могли быть предотвращены с помощью соответствующих своевременно принятых мер и новых достижений медицины.

Если рассчитать индекс здоровья беременных, то в лучшем случае 40% всех беременных женщин вынашивают беременность без осложнений, то есть на фоне «полного здоровья». В Московском мегаполисе, по данным В.Е. Радзинского, С.Д. Семятова (2012), беременные с ЭГЗ составляют 58,6%-75,3%.

Попытки подходов к решению проблемы ЭГЗ беременных, как известно, были: так, в нормативных документах Минздрава СССР госпитализация женщин с ЭГЗ предусматривала нахождение до 20 недель беременности в профильных стационарах. Увы, эта цифра не превышала 30%, а большинство находились в отделениях патологии беременных. Более того, созданные в свое время «специализированные» кардиоакушерские стационары отличались от обычных отделений патологии беременных исключительно наличием одного-двух кардиологов, которые хорошо знали проблемы. Но лечение в этих отделениях не было и не могло быть радикальным, поскольку кардиохирургическое лечение на всех этапах беременности и во время родоразрешения не выполнялось.

Революционное событие – создание в 2009 году «Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» (Минюст РФ, № 15922), предусматривающего оказание помощи при ЭГЗ в специализированных отделениях учреждений здравоохранения (Приказ МЗСР РФ № 808н, 2009), до настоящего времени внедряется с трудом.

Профильные отделения – терапевтические, кардиохирургические, урологические, эндокринологические, гематологические – оказались не готовы к приему и лечению беременных женщин, поэтому и по сегодняшний день основная часть беременных с ЭГЗ получают лечение в отделениях патологии беременности родовспомогательных учреждений.

Увеличение в популяции хронических соматических заболеваний, отмечаемое параллельно со снижением рождаемости, также актуализирует проблему ведения беременности у женщин с ЭГЗ. Знание влияния ЭГЗ и технологий их лечения на течение беременности и развитие плода, а также влияния самой беременности на ЭГЗ позволяют рационально сочетать мероприятия для сохранения здоровья женщины и получения здорового потомства.

Именно это обстоятельство приводит к парадоксу XXI века: в большинстве индустриально развитых стран в структуре причин материнской смертности преобладают не осложнения беременности и родов, а ЭГЗ. Не избежала этого «цивилизованного» соотношения и РФ: по мере снижения МС

от кровотечений, гестоза и сепсиса вот уже 6-й год ЭГЗ занимают I место в структуре причин материнской смертности (рис.1).

ЭГЗ лежат в основе ПС и НЗ. Прежде всего, это обусловлено неизбежно развивающейся при всех ЭГЗ ПН. Хорошо изученный в последней четверти XX века, этот «поликаузальный синдром, развивающийся при болезнях и нарушениях в организмах матери и плода на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях, реализующийся в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах» (Н.Л. Гармашева, Н.Н. Константинова, 1978; Е.П. Калашникова, 1983; В.Е. Радзинский, 1985), был введен в МКБ IX и X пересмотров (код 762.2), как причина ПС. Однако особых успехов в лечении этого синдрома, особенно в декомпенсированной форме, достигнуто не было. Прежде всего, это относится к ЗРП (В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, 2007; L.Say, A.M. Gulmezoglu, G.J. Hofmeyr, 2007; В.И. Орлов, 2009).

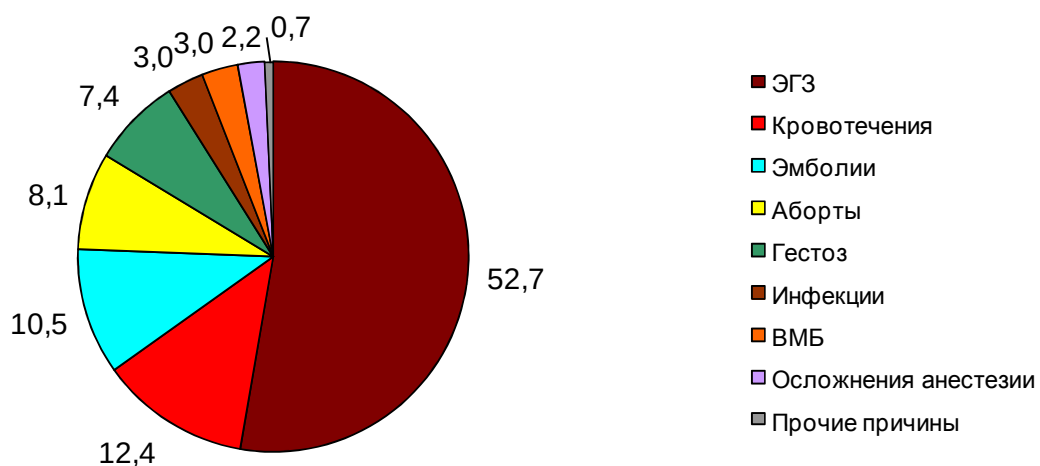


Рис.1. Структура причин материнской смертности в Российской Федерации (%) (МЗСР РФ, 2010 г.).

Частота ПН в настоящее время достигает 60-70%, обуславливая 68,8% мертворождений, 45,6% ПС и 40% заболеваемости новорожденных, являясь основной причиной перинатальной патологии (R. Gagnon, 2006; А.Г. Антонов, 2007; И.С. Сидорова, 2007). Отсюда мысли о досрочном родоразрешении в США (G.J. Hofmeyr, M.E. Hannah, 2006) и в РФ (Н.М. Старцева, 2006).

Но противоречия остаются. Почему при одних и тех же болезнях матери одни младенцы рождаются с задержкой роста, и как следствие, высокая НЗ и смертность, а другие – нет? Объяснений много, но системного подхода к познанию закономерностей в объяснении этого парадокса не было.

Обусловленные беременностью физиологические изменения систем организма приводят к ухудшению течения заболеваний, которые вне беременности были в стадии неустойчивой компенсации.

Так, заболевания сердца наблюдаются в среднем у 11% беременных, гипертоническая болезнь – у 7%, артериальная гипотония – у 12% (В. Andrus, J. Baldwin, 2007; Р.И. Стрюк, 2010).

ГБ беременных, занимающая особое место среди актуальных вопросов современной медицины, является частью как минимум двух медико-социальных проблем: сердечно-сосудистых заболеваний в целом и репродуктивного здоровья и потенциала нации. В различных регионах России частота гипертензивных состояний колеблется от 7 до 29% и не имеет тенденции к снижению (М.Г. Глезер, 2010).

Показатели ПС у беременных с ГБ превышают популяционные в 5-20 раз (Г.М. Савельева и соавт., 2010; G. Mancina et al., 2007). ГБ в значительной мере увеличивает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, при присоединении гестоза может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, массивных коагулопатических кровотечений, ФПН и антенатальной гибели плода, а также ухудшает отдаленный прогноз для женщин и детей (R. Bagga, N. Aggarwal, V. Chopra, 2007). По мере нарастания тяжести основного заболевания увеличивается частота таких осложнений беременности, как самопроизвольные аборты и преждевременные роды.

Болезни почек и мочевыводящих путей занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляют опасность как для матери, так и плода. Пиелонефрит диагностируется у 6-12% беременных. Для пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей характерен отягощенный акушерский анамнез, что обуславливает необходимость выделения их в группу высокого риска по внутриутробному инфицированию, невынашиванию, мертворождаемости и ранней неонатальной смертности (В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко, 2006; И.О. Буштырева, 2007).

Острый пиелонефрит развивается у 20-40% беременных с так называемой «бессимптомной» бактериурией, а у остальных беременных ее следует рассматривать в качестве гестационного пиелонефрита (А.А. Довлатян, 2007), который оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода: отмечается частое присоединение гестоза (30-40%), самопроизвольного прерывания беременности (15-20%), ЗРП (12-15%), ПН (30-35%) (В.И. Кулаков и соавт., 2006).

Анемия, казалось бы, давно известная, всесторонне изученная болезнь, но, тем не менее, резистентная к любым методам лечения, а по числу вызываемых ею осложнений не может сравниться ни с одним ЭГЗ. Вероятно, это объясняется как длительностью воздействия анемизирующего синдрома, особенно предшествующего беременности, на формирующуюся ФПС, так и универсальностью недостаточного обеспечения кислородом всех органов и систем женщины, прежде всего матки, плаценты и плода (А.Н. Рымашевский, 2006).

Анемия беременных как кислороддефицитное состояние является наиболее удачной клинической моделью для изучения различных аспектов действия гипоксии на организм матери и плода. Следствием общих

гемодинамических нарушений в организме беременной с анемией является изменение маточного кровообращения, в ранние сроки беременности, приводящее к изменениям в спиральных артериях и развитию первичной ФПН (А.А. Оразмурадов, 2009).

Развитие беременности у женщин с анемией сопряжено с высокой частотой угрозы прерывания беременности, ПИОВ, слабостью родовой деятельности, а также кровотечениями в раннем послеродовом периоде. Так, если в популяции несвоевременное излитие вод наблюдается у 8-15% беременных, то при анемии эта цифра достигает 37%, а аномалии родовой деятельности – 24% (Е.А. Рокотянская, Л.В. Посисеева, 2009).

Влияние анемии на кровотечения в родах оказалось неожиданным, хотя и предсказуемым: частота их у женщин с анемией, по сравнению с популяционными данными, увеличивается недостоверно, а вот величина кровопотери обратно пропорциональна содержанию гемоглобина.

По данным различных исследователей, накопленная частота ЭГЗ у современного контингента рожаящих женщин превышает 100%, составляя 1,3-1,4 заболевания на каждую женщину, без учета заболеваний зубов и слизистой рта. Совместно с этими болезнями общее число заболеваний, приходящихся на одну женщину, составило бы 2,1 на каждую (М. Prysak, R.P. Lorenz, 2007; L.M. McCowan, Y. Ezra, 2008; Н.В. Рыжова, В.В. Горбачов, 2011).

Вместе с тем, при такой высокой отягощенности соматическими заболеваниями исходы беременности и родов, неблагоприятные для матери, встречаются достаточно редко, особенно при полноценной диспансеризации и оздоровлении этих женщин. ПС у этих больных может быть на уровне популяционной. И до сих пор остается неизученным вопрос, почему у женщин с одинаковыми заболеваниями исход беременности и родов бывает разным: благоприятным и неблагоприятным? В первую очередь это относится к женщинам с анемией, воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вероятно, накопленные данные могли бы позволить прогнозировать исходы беременности и родов у больных женщин, ведь множество ценных сведений уже получено по результатам многочисленных исследований, выполненных за последние 30 лет, но эти данные не обобщены, не систематизированы, а главное – на системном уровне не выявлены общие закономерности функционирования ФПС в условиях больного организма, и поэтому нет единой системы профилактики тех осложнений, которые могут возникнуть у женщин, страдающих ЭГЗ.

Вышеуказанная сосредоточенность акушеров на лечении ЭГЗ беременных женщин не способствовала познанию закономерностей развития осложнений гестации, созданию рациональных методов профилактики, возможной терапии, а главное – определению срока родоразрешения в условиях неблагоприятного прогноза продолжения беременности.

Цель исследования: разработать стратегию и тактику улучшения исходов беременности и родов у женщин с ЭГЗ на основании изучения системных метаболомических, в том числе протеомных, нарушений гомеостаза

организма беременной, и обусловленных ими изменений гемодинамики, гемостаза, микробиоценоза и их последствий для плода и новорожденного.

Задачи исследования:

1. Представить социально-биологическую характеристику пациенток фертильного возраста, страдающих ЭГЗ: анемией, ХП, АГ.
2. Определить наиболее значимые осложнения в I, II и III триместрах беременности, родах и пуэрперии.
3. Определить особенности метаболизма, в т.ч. протеомные детерминанты биосинтеза специфических белков беременности, организма беременных женщин с ЭГЗ.
4. Оценить эффективность методик ЯМР-спектроскопии NOE-1D (с подавлением воды) и CPMG (без подавления) для исследования метаболитов АЖ.
5. Определить значимые изменения гемостаза и микроценоза, установить их связь с метаболизмом.
6. Изучить качественное и количественное содержание низкомолекулярных органических соединений в АЖ у беременных с ЭГЗ методом спектроскопии ЯМР.
7. Изучить морфофункциональные особенности плацентарного ложа матки и экстраэмбриональных структур при ЭГЗ.
8. Расширить представления о патогенезе страдания плода при изученных ЭГЗ и выявить зависимость здоровья новорожденных от проводимого лечения, сроков и методов родоразрешения.
9. Разработать методы прогнозирования, диагностики, профилактики, выбора срока и метода родоразрешения пациенток с ЭГЗ в разные гестационные сроки. Определить информационную ценность результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования и их прогностическую значимость для ранней диагностики акушерских и перинатальных осложнений.
10. Оценить эффективность предложенных методов и определить перспективные пути улучшения исхода беременности и родов при ЭГЗ.

Научная новизна исследования.

1. Определены основные звенья патогенеза ПН при ЭГЗ и выявлена роль каждого из них для различных болезней и их сочетаний. Показана значимость нарушений в метаболизме женщин с ЭГЗ как конечного звена в формировании ФПН и высокой НЗ.
2. Впервые разработан метод спектроскопии ЯМР для определения характерных изменений аминокислот и других ее метаболитов при ЭГЗ в двух вариантах: с подавлением и без подавления воды.
3. Определена корреляционная зависимость между основными метаболомическими параметрами и другими системными изменениями гомеостаза при ЭГЗ: выявлены общие для всех ЭГЗ ангиопатия, коагулопатические нарушения, недостаточность II волны инвазии трофобласта, изменение содержания ТБГ и ПАМГ, каскад метаболических реакций (глубокие нарушения белкового обмена, активация протеолиза –

многократное повышение аминокислот и кетокислот в крови, моче, АЖ), приводящий к угнетению протеолиза.

4. Впервые представлены сведения о метаболоме организма беременной женщины, страдающей различными ЭГЗ, их взаимосвязи и взаимообусловленности с протеомными нарушениями и системными изменениями гемодинамики, гемостаза, микроценоза.

Научно-практическая значимость исследования.

1. Анализ выявленных системных изменений существенно повышает возможности оценки антенатального состояния плода сочетанием доплерометрических, гемостазиологических и протеомных исследований (экскреция ПАМГ и ТБГ), а также при их изолированном использовании.
2. Стратегия перинатального риска, предусматривающая прогнозирование ухудшения состояния плода при различных ЭГЗ беременной женщины, должна быть расширена за счет определения ПАМГ и ТБГ, а в перспективе – исследованием метаболомических параметров вагинальной жидкости.
3. Обоснована перспектива определения содержания низкомолекулярных биомолекул промежуточного обмена в АЖ, позволяющая составить представление о метаболомном гомеостазе – как критерий метаболического благополучия/неблагополучия в системе «мать-плацента-плод».
4. Выявленная связь неблагоприятных исходов беременности при ЭГЗ женщины с перенесенными абортами и их количеством позволяют предусмотреть реабилитационные мероприятия непосредственно после аборта и в предгравидарный период.
5. Обоснована система диспансеризации при ЭГЗ, включающая оздоровление женщины вне и во время гестации в зависимости от характера заболевания, планирование беременности, предгравидарную подготовку и лечебно-профилактические мероприятия в ранние сроки.
6. Разработанный алгоритм прогнозирования нарушений фетоплацентарного гомеостаза, коррекции выявленных нарушений, а главное – своевременный выбор срока и метода родоразрешения (программированные роды или кесарево сечение) позволяют снизить перинатальную смертность с 7,1‰ до 2,4‰, и неонатальную заболеваемость с 610‰ до 170‰.

Положения, выносимые на защиту:

1. Возрастающее в конце XX - начале XXI века количество женщин, страдающих ЭГЗ, не имеет тенденции к снижению при достоверном увеличении частоты сочетания соматических и инфекционно-воспалительных заболеваний: суммарно 1,7 на каждую женщину в среднем. Это является основой проблемы МС в цивилизованных странах мира, в том числе и в РФ, а также роста ПС и НЗ.
2. В основе нарушений фетоплацентарного гомеостаза, досрочного завершения беременности, гипоксии, ЗРП при ЭГЗ лежат детерминанты изменяющихся нарушений метаболома организма: метаболиты в АЖ –

аланин, фенилаланин, формальдегид, ацетоуксусная кислота, уксусная кислота, пируват, лактат, креатинин, треонин могут служить пусковым механизмом ишемических поражений ФПС, ассоциированных с аналогичными протеомными нарушениями в продукции ТБГ и ПАМГ, адаптационно-гомеостатических реакций ФПС и патохимическими изменениями вагинальной жидкости, приводящими к дисбиозу и сопряженным с ним нарушениям.

3. Наиболее распространенные ЭГЗ (анемия, ХП, ГБ) приводят к сходным однонаправленным нарушениям гемодинамики в МПК и ППК, которые в различной степени при разных болезнях ухудшают кровоснабжение плаценты и плода: при анемии в СМА АП – повышение ИР; при ХП в АП – повышение СДО; при АГ – в АП, МА, СМА – снижение ИР, повышение СДО в МА.
4. Выявленные нарушения адаптационно-гомеостатических реакций ФПС, обусловленные, в основном, метаболическими расстройствами, сочетаются с выраженными структурными изменениями плода и плаценты (ангиопатия сосудов матки – 41%, неполноценное формирование ПЛ – 37%, неадекватная гестационная перестройка миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий – 63 %; соответственно при анемии – 33%, 42%, 67%; ХП – 50%, 25%, 61%; АГ – 40%, 45%, 60%).
5. Следствием выявленных структурно-метаболических изменений как в целостном организме женщины, так и в фетоплацентарном гомеостазе является повышенная частота ПС (7,1‰) и НЗ (610‰).
6. Разработанный алгоритм оздоровления женщин с ЭГЗ с учетом степени перинатального риска, выбора срока и адекватного метода родоразрешения позволяет нивелировать материнскую и перинатальную смертность; уменьшить частоту осложнений гестации; снизить перинатальную заболеваемость с 590‰ в 2007 г. и до 350‰ в 2010 г.

Внедрение результатов исследования.

По материалам диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 20 в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Материалы диссертации изложены в руководствах (Акушерство: национальное руководство, 2007; Руководство к практическим занятиям по акушерству. Под ред. В.Е. Радзинского, 2007), учебнике (Акушерство: Учебник для акушерских отделений средних специальных учебных медицинских заведений. Под ред. В.Е. Радзинского, 2008), учебных пособиях «Беременность и роды у женщин с экстрагенитальными заболеваниями» (2008), монографии «Беременность и роды у женщин с экстрагенитальными заболеваниями» (2009), «Репродуктивное здоровье» (2011), двух методических рекомендациях.

По материалам диссертации читаются лекции и проводятся практические занятия со студентами V и VI курсов и клиническими ординаторами кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, с курсантами кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Основные положения работы доложены на: VI, VIII Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2004, 2006), научных конференциях РУДН (Москва, 2006-2009), конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007), VIII Московской ассамблее «Здоровье столицы» (Москва, 2009), II международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы» (Москва, 2011), Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2011). Результаты исследований внедрены в практическую работу женской консультации № 25 г. Москвы, акушерских стационаров и отделений патологии беременных ГКБ № 29, родильного дома № 25 г. Москвы.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 494 источника, в том числе 169 – иностранных авторов. Работа изложена на 390 страницах машинописного текста, иллюстрирована 60 таблицами и 43 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент исследования

Работа выполнена в 2006-2012 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов».

В соответствии с поставленными целью и задачами был определен контингент исследуемых женщин в количестве 360 человек, 214 из которых были исследованы ретроспективно, а 146 – проспективно. На первом этапе с целью разработки критериев оценки степени риска осложнений и неблагоприятного исхода для плода и новорожденного у женщин с ЭГЗ проведено ретроспективное исследование 214 женщин, родивших в родильном доме №25 г. Москвы в 2006-2007 гг. На втором этапе проведено комплексное исследование беременных с ЭГЗ, вставших на учет по беременности в ранние сроки в 2008-2009гг, по итогам сплошного мониторингирования результатов клинико-лабораторных и функциональных методов исследования.

Разработана программа исследований, предусматривающая проведение клинико-статистического анализа, комплекса биохимических, ультразвуковых, морфологических исследований, оценки состояния здоровья новорожденных и математической обработки полученных результатов.

Программа исследований:

1. Клинико-статистический анализ течения беременности и родов у женщин с ЭГЗ, а также состояния их новорожденных.
2. УЗИ плода и экстраэмбриональных структур в динамике беременности.
3. Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах ФПС.
4. Спектрометрическое (ЯМР) изучение содержания метаболитов промежуточного обмена плода в АЖ.
5. Определение содержания плацентарных и эндометриальных белков (ТБГ, ПАМГ) в сыворотке крови.

6. Биохимическое исследование влагалищного секрета.
7. Микробиологическое исследование (бактериоскопическое, бактериологическое) отделяемого влагалища и цервикального канала.
8. Исследование показателей центральной гемодинамики.
9. Морфологическое и морфометрическое исследование плаценты и плацентарного ложа матки.
10. Математическая обработка полученных результатов.

Ретроспективный анализ проведен по группам:

- I – 35 женщин с неосложненной беременностью (контрольная группа);
- II – 89 пациенток с беременностью, осложненной анемией;
- III – 38 женщин с ХП;
- IV – 52 пациентки с АГ.

Проспективный:

- I – 35 женщин с неосложненной беременностью (контрольная группа);
- II – 35 пациенток с беременностью, осложненной анемией;
- III – 36 женщин с ХП;
- IV – 40 пациенток с АГ.

Критерии включения:

- наличие ЭГЗ, предшествующее данной беременности и подтвержденное терапевтом;
- при наличии двух и более сопутствующих ЭГЗ выбор основного заболевания определялся его тяжестью;
- выполнение рекомендаций по оздоровлению вне и во время беременности.

Критерии исключения:

- наличие онкологических заболеваний.

Методы исследования

Клинико-статистический анализ

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных женщин проводили с помощью разработанной нами статистической карты.

ЭГЗ выявлялись совместно с профильными специалистами в результате комплекса клинических, лабораторных и функциональных исследований по специально разработанной программе.

Состояние новорожденного в раннем неонатальном периоде оценивали совместно с неонатологом.

Технология исследования АЖ человека по наличию патологических изменений. Метод спектрометрии ЯМР 1H.

Метабомика – одна из относительно недавно появившихся «омик», т.е. наук о веществах и химических процессах в живых организмах, наряду с геномикой, протеомикой, транскриптомикой и т.д. Метаболом принято называть совокупность низкомолекулярных веществ в биологических жидкостях, клетках организма при определенных физиологических условиях. Изучение метаболома осуществляется наиболее информативным

инструментальным методом: спектрометрии ЯМР на ядрах ^1H . Присутствие и содержание компонент метаболома отражает характер различных экзогенных и эндогенных факторов (генетические вариации, патологические состояния, отклик на внешние раздражители). Среди «омик» метаболомика обладает наибольшей информативностью по следующим критериям:

- число метаболитов (≈ 6500) значительно меньше, чем число генов (> 30000) или протеинов ($\approx 10^6$), что обеспечивает возможность их количественного определения;

- получение метаболического профиля объектов, т.е. количественного соотношения в нем всех выявляемых метаболитов осуществляется значительно дешевле и быстрее;

- технологии, используемые в метаболомике, более универсальны, т.е. тиражируемы, что обеспечивает возможность создания и развития баз данных и системы стандартизованных диагностических критериев.

Метод ЯМР позволяет обнаруживать и одновременно количественно определять в биологических жидкостях множество компонентов, в том числе метаболиты и биомаркеры, и тем самым, проводить достаточно полную оценку метаболизма организма, обнаруживать на ранних стадиях различные заболевания, в том числе генетически обусловленные, отслеживать реакции организма на воздействие патогенов, токсических веществ и лекарственных препаратов в динамике.

Технологии анализа метаболома, из которых для целей настоящей работы выбрано получение метаболомного «отпечатка пальца» - высокопроизводительная и быстрая методология анализа биологических объектов для их классификации и скрининга, наиболее признанная для клинической диагностики, токсикологических исследований, скрининга лекарственных эффектов.

Отбор всех образцов производился непосредственно при родовом акте, на его заключительной стадии. В связи с тем, что определение аминокислот в АЖ женщин, страдающих ЭГЗ, методом ЯМР проводилось впервые (по крайней мере, в литературе мы таких данных не обнаружили), была предпринята работа по стандартизации метода для изучаемого объекта и сопоставление результатов анализа АЖ. Образцы АЖ хранились и транспортировались в замороженном состоянии при температуре -25°C . От объема образца отбирали 0,8 мл жидкости, которую подвергали центрифугированию ($14000g$ в течение 10 минут), 0,5 мл полученного супернатанта переносилось в ампулу для спектрометрии ЯМР. Далее к раствору добавлялась дейтерированная вода (D_2O) в количестве 0,17 мл, итоговый объем образца в ампуле составлял 0,67 мл, что соответствует высоте столбика жидкости в 5 см. Дейтерированная вода содержала растворенный в ней триметилсилилпропионат натрия (TSP), по сигналу CH_3 -групп калибровались спектры.

Образцы АЖ пациенток разделялись на 3 части, одна из которых была подвергнута лиофилизации, другая очищена от белковой части при помощи молекулярных фильтров. После сравнения спектров образцов, подвергавшихся лиофилизации и без неё, данная операция была признана излишней, т.к. не дала

значительных улучшений качества спектров и является длительной. Регистрация спектров ЯМР ^1H осуществлялась на спектрометре ЯМР JNM-600 JEOL с рабочей частотой для протонов 600 МГц в ампулах диаметром 5 мм при температуре 25⁰ С. Условия регистрации спектров: длительность 90⁰ импульса 8,45 мкс, релаксационная задержка 2 секунды, ширина развертки 7200 Гц, число точек на спектр 32768, число импульсов 96.

Для подавления сигнала воды, как основного сигнала в спектре, использованы стандартные методики NOE-1D и CPMG. Для каждого образца амниотической жидкости были зарегистрированы спектры по двум методикам – NOE-1D (noesypr1d) и CPMG (cpmgpr), в которых подавление сигнала воды осуществлялось преднасыщением сигнала растворителя специальной последовательностью импульсов. Это так называемый эффект Оверхаузера, для ядер обозначаемый NOE (Nuclear Overhauser effect), который широко применяется для повышения чувствительности, а также для оценки межъядерных расстояний при изучении молекулярной геометрии методами спектроскопии ЯМР.

Исследование также показало, что использование молекулярных фильтров позволяет получить значительно более качественные спектры, хотя и без их использования образцы пригодны для дальнейшей обработки.

Определение содержания плацентарных и эндометриальных белков (ТБГ, ПАМГ) в сыворотке крови проводили иммуноферментным сэндвич-методом. 96-луночные планшеты («Costar») сенсibilизировали МАТ 4В (10 мкг/мл) на карбонат – бикарбонатном буфере рН 9,5. Результаты учитывали на «Multiskan Titertek, Flow» (М.Н. Болтовская, 2001).

Биохимическое исследование влагалищной жидкости выполнялось на биохимическом анализаторе "Targa 2000". Во влагалищной жидкости проводилось определение общего белка, мочевины, креатинина, гемоглобина, билирубина; концентрации глюкозы, молочной и пировиноградных кислот; концентрации холестерина, триглицеридов, ТБК-активных продуктов; активности ферментов – аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), α -амилазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы; рН; содержание ионов железа, меди, калия, натрия, цинка, фосфора, хлора, кальция.

Колориметрическое определение общего белка основано на биуретовой реакции (соли меди в щелочной среде). Определение мочевины проводилось на основе кинетического UV теста (метода высокой линейности). Колориметрическое определение общего билирубина проводилось модифицированным методом Валтерса и Герарда. Глюкоза определялась на основании ферментативного кинетического колориметрического теста, основанного на реакции Триндера.

Активность ферментов АСАТ, АЛАТ определена на основании рекомендаций IFCC с использованием триггер-реагента. α -амилаза определена путем проведения ферментативного колориметрического теста с 4,6-этилиден(G7)-п-нитрофенил (G1)- α ,D-мальтогептозидом. рН-метрия

осуществлялась с использованием мочевого анализатора "AUTION MAX AX-4280" (И.М. Петров, М.Н. Петров, 2009).

Ультразвуковое исследование, включавшее фето- и плацентометрию, проводили на аппарате «Medison Sono Аес 8800» (Южная Корея). Оценка фетометрических показателей проводилась с учетом нормативных таблиц, разработанных для региона России и европейских стандартов, в том числе с учетом половой принадлежности плодов (Р.А. Granum, 1990; M.J. Shepard et al., 1982; Ч.Г. Гагаев, 2009).

При доплерометрическом исследовании оценивалась выраженность гемодинамических нарушений в маточных артериях (МА), артерии пуповины (АП), среднемозговых артериях плода (М.В. Медведев, 2005; К. Николаидес, 2007) и в спиральных артериях (СА) (Т.А. Духина, 2006; Б.С. Демидов, 2007) с определением индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ) (J.A. Davies, 2006).

Морфологическое исследование. Биоптаты из плацентарного ложа (ПЛ) матки получены по рекомендации W.B. Robertson et al. (1986), И.Н. Волощук (1991) в модификации А.П. Милованова, А.А. Оразмурадова (2003). Биоптат брали во время операции кесарева сечения при открытой обзорной плацентарной площадке. Исследование тканей проводилось по стандартизированной схеме (А.П. Милованов, 2004), которая включала макроскопический анализ, вырезку материала и гистологическое изучение в три этапа: материал фиксировали в глютаральдегиде, заливали в эпон, готовили ультратонкие срезы и визуализировали их в электронном микроскопе «Jem –100В».

Методы исследования тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Скрининговым методом оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли: 1) подсчет количества тромбоцитов в периферической крови; 2) определение времени (длительности) кровотечения (норма по Айви – 4–8 мин).

Оценку клеточного состава крови выполняли с помощью проточного счётчика «Cobas Micros -18 ОТ» фирмы «La Roche-ABX» с подсчетом 18 гематологических параметров, включая тромбоцитометрические характеристики: содержание тромбоцитов (PLT, 10^3 мм^3); средний объём тромбоцита (MPV, мкм^3); ширину распределения тромбоцитов по объёму (PDW, %); тромбокрит (PCT, %).

Оценку состояния ферментативного звена коагуляции проводили: 1) АЧТВ; 2) ПТИ; 3) тромбинового времени; 4) концентрации фибриногена в плазме. ПТИ определяли методом Квика (1935). В пробирку вносили 0.1 мл испытуемой плазмы крови, 0.1 мл суспензии тромбопластина и помещали ее в водяную баню при 37°C на 60 секунд. Затем приливали 0.1 мл 0.025 М хлорида кальция и включали секундомер. Отмечали время свертывания крови. ПТИ вычисляли по формуле: $(A/B) \times 100$, где А – протромбиновое время плазмы крови, В – протромбиновое время исследуемого. Индекс выражали в процентах (%). АЧТВ определяли по Саен et al. (1968). Количество фибриногена определяли по Рутберг (1961): к 1 мл плазмы крови добавляли 0,1 мл 5% раствора хлорида кальция и 0,1 мл раствора тромбина.

Образовавшийся сгусток переносили на обеззоленный бумажный фильтр и просушивали другим фильтром до сухого состояния. Взвешивали сухой фибрин на торсионных весах, умножали на экспериментально установленный коэффициент 22,2. Единицы измерения – г/л. Тест с антитромбоцитарными антителами. За основу были взяты лимфоцитотоксический тест и ELISA, выполняемые в модификации ГНЦ РАМН (Н.А. Красникова и др., 2000).

Микробиологическое исследование содержимого цервикального канала и заднего свода влагалища проводилось согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Материал для исследования брали стерильным ватным тампоном из заднего свода или с патологически измененных участков слизистой. Тонким ватным тампоном, осторожно введенным в цервикальный канал, не касаясь стенок влагалища, забирали материал для исследования, который засеивали, используя штриховую технику посева, на половину чашки Петри с кровяным агаром, затем производили посев тампоном в сахарный бульон. Посевы инкубировали при температуре 37 °С, просматривая ежедневно. При появлении роста на плотных средах проводили подсчет колоний различной морфологии, учитывая их соотношение.

Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР–типирование). Взятие материала, транспортировка и хранение проводились в соответствии с «Методическими рекомендациями по взятию, транспортировке, хранению и пробоподготовке биологического материала для ПЦР-диагностики», подготовленными Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии МЗ РФ (Москва, 2003). Исследование методом ПЦР производилось на наличие *Lactobacillus* spp.; *Gardnerella vaginalis*; *Prevotella bivia*, *Veillonella* spp., *Mobiluncus curtisii*, *Fusobacterium* spp.; *Chlamydia trachomatis*; *Trichomonas vaginalis*; *Neisseria Gonorrhoeae*; *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; Herpes Simplex virus Type I и II; Cytomegalovirus; HVP (вирус папилломы человека) 16, 18, 6, 11, 42, 43 серотипы. Забор материала для исследования производился из цервикального канала стерильным одоноразовым зондом. После взятия материала зонд опускали в транспортную среду с физиологическим раствором. Пробирка с физиологическим раствором хранилась в холодильнике при температуре +4+6°С. Доставка транспортного биологического материала в лабораторию проводилась в течение 1-2 дней. При выявлении инфектов, причинно значимых в генезе имевшихся дисбиозов, проводилось адекватное лечение с последующим контрольным исследованием содержимого цервикального канала.

Математическая обработка полученных результатов. Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ. Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA for Windows, Release 9.0 компании StatSoft Inc., США (2010).

Вычислялось среднее арифметическое «М», среднеквадратическое отклонение «q», ошибки средней арифметической «m», доверительные интервалы «р». Для выявления достоверности различий между параметрами случайных величин пользовались критерием Стьюдента. Вычисление его предполагает нормальный или близкий к нормальному закон распределения. Исходя из этого, в большинстве случаев мы представляем результаты обработки данных в виде $M \pm m$. Объем выборки обозначили «n».

Построение и анализ корреляционной модели связи осуществлялся с помощью корреляционно-регрессионного анализа (Г.Т. Фехнер, К. Пирсон, 1935, 1995), который состоял из следующих этапов: $\frac{3}{4}$ предварительного априорного анализа; $\frac{3}{4}$ сбора информации и ее первичной обработки; $\frac{3}{4}$ построения модели (уравнения регрессии); $\frac{3}{4}$ оценки и анализа модели. Эта методология предусматривает связь всех этапов между собой, границы их часто переплетаются и носят условный характер. Форма корреляционной связи может быть выражена различными математическими функциями. Выбор формы связи решался на основе теоретического анализа существа изучаемых явлений и исследования эмпирических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы сопоставимы по основным анализируемым параметрам. Если на первом этапе мы традиционно разделяли обследованных женщин по паритету, то впоследствии, учитывая отсутствие различий в результатах проведенных молекулярно-биологических исследований, мы объединили группы без учета паритета.

Как мы и предполагали, возрастные критерии к моменту родоразрешения здоровых беременных женщин и страдающих ЭГЗ были различны: средний возраст больных женщин был достоверно выше, чем здоровых, на что указывал еще С.М. Беккер (1976), а спустя 35 лет практически аналогичные цифры представила А.Г. Коломийцева (2010). Возраст при ЭГЗ был в среднем 28 лет: при анемии – 28, АГ – 30, ХП – 27, в то время как здоровых – 23 года.

У всех беременных с ЭГЗ распределение по группам соответствовало основному диагнозу, но отмечалось частое сочетание указанных заболеваний с другими соматическими болезнями. У женщин с анемией зафиксированы заболевания органов дыхания (49%), ССС (16,5%), НЖО (11%); с ХП – заболевания органов пищеварения (32%), органов дыхания (24,5%), ССС (23%), НЖО (14%), а в группе с АГ – заболевания органов дыхания (24,5%), болезни мочевыводящей системы (56 %), НЖО (35,5 %), органов пищеварения (13%). У всех беременных с ЭГЗ выявлена высокая частота заболеваний органов дыхания (30,6%), ССС (20%), НЖО (22,6%). Суммарно на каждую женщину с ЭГЗ приходилось 1,7 сопутствующих заболеваний: при АГ – 2,1, анемии – 1,4, с ХП – 1,7.

Степень перинатального риска увеличивается с возрастом за счет накопления экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, и как следствие – осложнения беременности и родов, неонатальных нарушений. Все беременные с ЭГЗ имеют в анамнезе достоверно больше искусственных абортов (на 27,3%), воспалительных заболеваний матки и придатков (на 13,5%) по сравнению со здоровыми. Как ни странно, но в доступной литературе практически отсутствуют сведения о соматическом и репродуктивном здоровье женщин с ЭГЗ в связи с абортом – после искусственного прерывания, неразвивающейся беременности или спонтанного выкидыша. Наши данные убедительно показывают наличие этой связи (например, при ХП, которым болели преимущественно студентки, имевшие несколько сексуальных партнеров, и от 1 до 4 искусственных абортов в анамнезе).

Наличие ЭГЗ явилось фактором высокого риска развития гестозов (17,7%), угрозы прерывания беременности (24%), угрозы преждевременных родов (17,3%), ФПН (16,3%), осложненного течения родов, увеличения частоты оперативных вмешательств, неонатальной и материнской заболеваемости. В целом эти цифры показывают тенденции, но достоверных отличий от здоровых не имеют, что зачастую приводит к недооценке риска сочетания ЭГЗ и осложнений беременности в динамике её развития.

Достоверно более высокий инфекционный индекс установлен только у пациенток с анемией (80 %); в остальных группах различий не установлено. Уменьшение массы тела до 50 кг было зафиксировано во всех группах с ЭГЗ, но в группе с анемией таких пациенток больше (32%), по сравнению с контролем (6%). НЖО достоверно чаще страдали пациентки с АГ – 40%, в остальных же группах существенных различий не выявлено (с анемией и ХП по 14%, контроль – 10%).

Раннее начало половой жизни, до 17 лет, характерно для пациенток с ХП (29%), что достоверно больше, чем у здоровых (6%), и в группах с анемией и АГ (7%), между которыми различий не было. Этот показатель коррелирует с высокой обсемененностью половых органов условно-патогенной и патогенной флорой.

Гинекологическими заболеваниями чаще страдали пациентки с ХП (45%) и АГ (40%) – достоверно больше по сравнению со здоровыми (6 %) и анемией (14%). Частота дисфункции яичников в группах с ЭГЗ колебалась от 6% при ХП, 9% – с анемией и до 15% – с АГ, что достоверно больше, чем в группе здоровых женщин, где таких пациенток не было. Доброкачественные заболевания шейки матки в группе при ХП (32%) встречались достоверно чаще, чем при АГ (3%), анемии (9%), и в группе контроля (6%).

Гипоксия плода зафиксирована у 50% беременных с ХП, 21% – с АГ, тогда как у женщин с анемией и у здоровых такого диагноза не было. Слабость родовой деятельности встречалась у больных пациенток с частотой, вполне сопоставимой со здоровыми: при анемии – 3%, АГ – 19%, ХП – 6%, и у здоровых – 12,5%.

В целом сопоставление клинических данных пациенток с ЭГЗ выявило:

- сопоставимость групп по основным анализируемым параметрам;

- однотипность и однонаправленность гестационных осложнений при ЭГЗ;
- ухудшение и соматического, и репродуктивного здоровья беременных женщин в динамике ретро- и проспективного анализов (1,4 заболеваний на каждую женщину в 2005 г., 1,7 – в 2010 г.).
- общие закономерности развития гестационных осложнений для всех беременных с ЭГЗ (рис. 2).

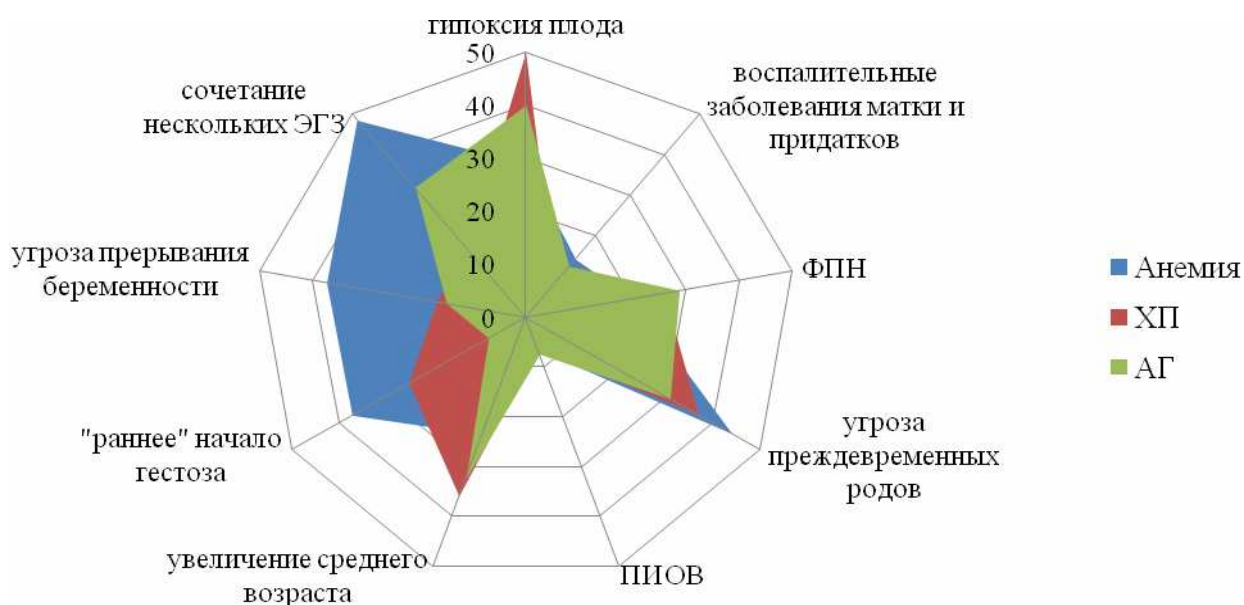


Рис. 2. Частота гестационных осложнений у беременных с ЭГЗ (%).

Ультразвуковая фетометрия.

При УЗИ в I триместре данные фетометрии пациенток с ЭГЗ и здоровых достоверно не различались, и свидетельствовали о нормальном развитии эмбриофетальной системы, тогда как во II триместре (20-22 нед.) у женщин с ЭГЗ выявлена тенденция к уменьшению величины БПР головки плода: от $50,7 \pm 0,9$ мм ($p < 0,05$) при анемии и ХП до $51,1 \pm 0,7$ мм при АГ; у здоровых беременных этот показатель соответствовал $53,4 \pm 0,3$ мм, что согласуется с исследованиями В.В. Митькова, М.В. Медведева (2003); Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова (2006); Е.Н. Андреевой, О.Н. Одеговой (2011), но достоверных различий не было.

Достоверное снижение параметров БПР, ЛЗР, ДБ у беременных с ЭГЗ по сравнению со здоровыми выявлено в 29-32 нед. беременности. При сравнении средних величин ЛЗР плода в каждый отдельно взятый срок беременности выявлена тенденция к уменьшению данного параметра у беременных с ЭГЗ до $50,1 \pm 0,8$ мм в группе с анемией, $50,1 \pm 0,7$ – с АГ в 20-22 нед. беременности по сравнению с контрольной группой – $51,8 \pm 0,4$ мм.

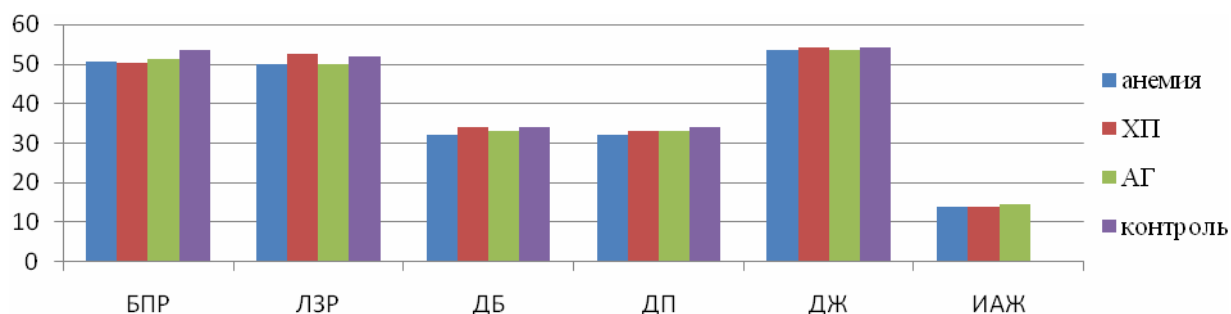


Рис.3. Ультразвуковая фетометрия в 20-22 нед.(M±m).

А уже в 29-32 нед. беременности ЛЗР плода достоверно ($p < 0,01$) снижается у всех беременных с ЭГЗ: с анемией – $76,7 \pm 0,9$, ХП – $75,0 \pm 0,4$, АГ – $74,9 \pm 0,4$ (у здоровых – $78,7 \pm 0,6$ мм) (рис.4).

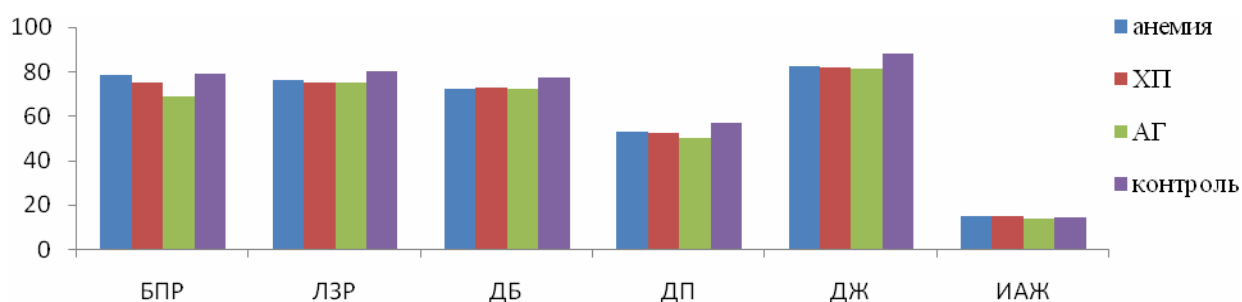


Рис.4. Ультразвуковая фетометрия в 29-32 нед.(M±m).

ДЖ и ДБ плода в динамике беременности у обследованных пациенток достоверно не различались, но прослеживается тенденция к уменьшению этих параметров. Фетометрия у женщин с ЭГЗ в III триместре беременности показала, что ЗРП трех степеней была во всех обследованных группах – у 11% с анемией, 11,5% – с АГ, 13% – с ХП, тогда как в группе контроля диагностирована только первая степень у 5,7% (табл.1).

Таблица 1

Задержка роста плода у обследованных женщин, %

Группа	n	Задержка роста плода, степень			
		I	II	III	Всего
Контроль	35	5,7	-	-	5,7
Анемия	89	6,7	3,4*	1,1	11,2*
ХП	38	2,8	5,7*	5,7**	13,1*
АГ	52	5,8	3,8*	1,9*	11,5*

Примечание:*($p < 0,05$)-достоверность установлена по сравнению с группой контроля

Таким образом, у женщин, с ЭГЗ (анемией, АГ и ХП) в 29-32 нед. беременности наблюдалось заметное отставание роста плода, что позволяет своевременно диагностировать страдание плода, выбор метода и срока родоразрешения.

Маточно-плацентарный и плацентарно-плодовый кровоток.

У всех женщин с ЭГЗ на протяжении беременности зафиксированы изменения МПК и ППК, однако наиболее выражены эти изменения у беременных с анемией и АГ, вероятно, вследствие ангиопатии сосудов, предшествующей беременности. Допплерометрические показатели в I и II триместре пациенток с ХП и здоровых женщин не отличались.

При исследовании МПК визуализация МА с последующей оценкой была возможна в 100% наблюдений, начиная с 4-10 нед. беременности. У всех женщин с ЭГЗ в 4-10 нед. беременности выявлено ухудшение показателей состояния МПК и ППК, наиболее выражены они у пациенток с АГ: достоверное увеличение ИР в радиальных артериях, достоверное снижение ИП в маточных и спиральных артериях, причем в спиральных артериях ИП в данной группе беременных является самым низким.

В сроке 11-17 нед. у всех беременных с ЭГЗ также диагностированы изменения доплерометрических показателей – в маточных артериях достоверно снижен ИП, и увеличен ИР. Однако в радиальных артериях достоверное снижение ИП зафиксировано только в группах с анемией и АГ, в спиральных артериях достоверное повышение ИР выявлено только в группе с АГ, а достоверное снижение ИП – в группе с анемией.

У всех пациенток с ЭГЗ показатели доплерометрии в 29-32 нед. достоверно ухудшаются – в маточных артериях снижается ИР, а повышение СДО зафиксировано только в группе с АГ (рис.5).

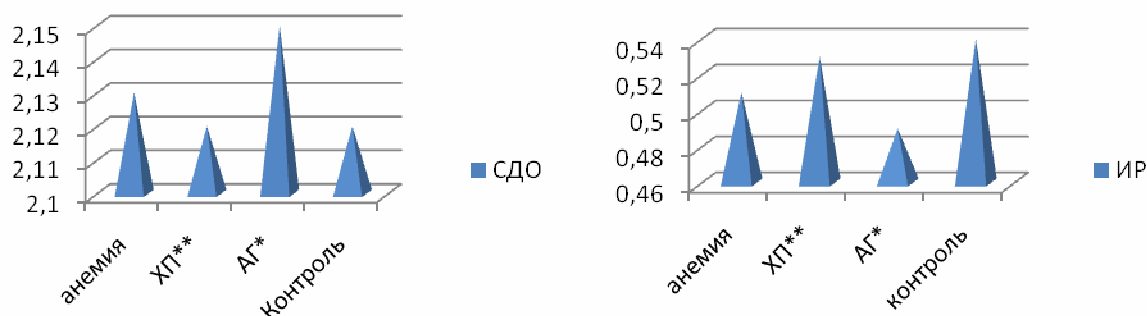


Рис. 5. Динамика изменения СДО и ИР в МА в 29-32 нед.

Примечание:*($p < 0,01$) – достоверность установлена по сравнению с группой контроля.

** – достоверность установлена по сравнению с остальными группами.

В АП СДО достоверно повышается во всех группах с ЭГЗ, а ИР снижается только в группе с АГ (рис.6).

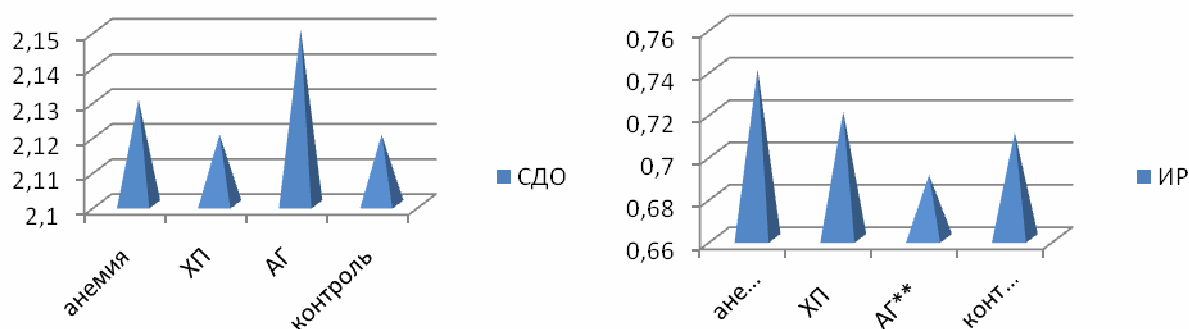


Рис. 6. Динамика изменения СДО и ИР в АП в 29-32 нед.

Примечание:*($p<0,01$) – достоверность установлена по сравнению с группой контроля.

** – достоверность установлена по сравнению с остальными группами.

Достоверные изменения в СМА плода установлены в группах с анемией и АГ: СДО – повышается, а ИР – снижается в группе с АГ, достоверно повышаясь при анемии (рис. 7).

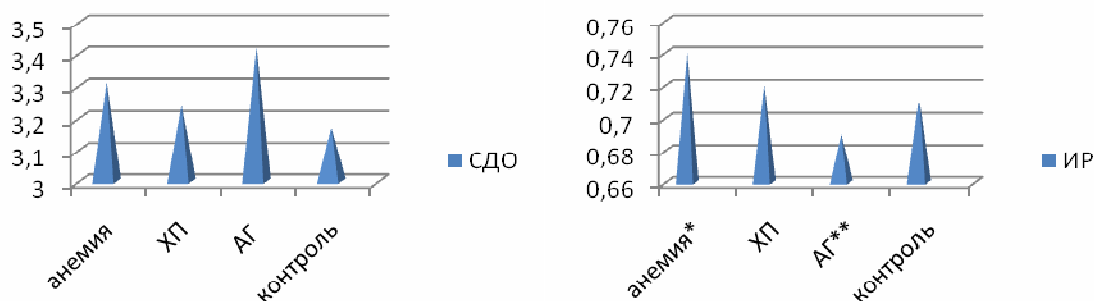


Рис. 7. Динамика изменения СДО и ИР в СМА плода в 29-32 нед.

Примечание:*($p<0,01$)-достоверность установлена по сравнению с группой контроля.

** - достоверность установлена по сравнению с остальными группами.

По мере прогрессирования беременности, в III триместре, вероятно, в связи с токсическими проявлениями ХП, показатели доплерометрии достоверно ухудшались, что согласуется с данными Н.М. Мазурской (2007).

Формированию хронической ПН у женщин с ЭГЗ во время беременности предшествуют гемодинамические нарушения: в АП повышаются индексы периферического сопротивления. В I триместре беременности при ЭГЗ нарушения МПК протекали в компенсированной форме.

Периферическое сосудистое сопротивление в маточных, радиальных и спиральных артериях у женщин, страдающих ЭГЗ, имело тенденцию к постепенному снижению с увеличением срока гестации. Отмечалась прямая зависимость между показателями основных сосудистых индексов и диаметром сосудов.

Выраженные нарушения МПК у беременных с ЭГЗ (повышение СДО и снижение ИР), диагностированные в 29-32 нед., могут явиться маркером страдания плода и решения вопроса о целесообразности дальнейшего протонирования беременности.

Метаболические детерминанты в оценке ФПС при ЭГЗ.

Исследования протеомики АЖ носят единичный характер (А.И. Арчаков, 2000; A. Gorg, W. Weiss, M.J. Dunn, 2004; M. Ramstrom, J. Bergquist, 2004; P. Conrotto, S. Souchelnytskyi, 2008; А.А. Замятин, 2011). В то же время ценность этих исследований трудно недооценивать в силу их высокой информативности для понимания патогенеза нарушений и болезней плода. К настоящему времени имеются нормативы по содержанию аминокислот (О.Н. Макасева, 2004; Н.А. Липатова, Л.Я. Лабзина, 2008). Наши исследования существенно расширили знания об аминокислотном спектре при ЭГЗ.

При всех видах ЭГЗ в АЖ возросло содержание L-аминокислот аланина и изолейцина. Это связано с разной степенью их неблагоприятного воздействия

на тканевые структуры плода: появление избытка аланина во внеклеточной среде (кровь, моча, АЖ) может быть связано с повышенным катаболизмом тканевых белков как адаптивной реакции в ответ на гипоксию, гипогликемию, снижение энергообеспечения клеток, нехватку нейромедиаторов, источником которых являются многие аминокислоты (Н.И. Калетина, 2007; Л.А. Александрова, И.А. Михайлова, В.В. Томсон, 2009).

Кроме того, аланин является формой выведения избытка аммиака, образуясь при трансаминировании или восстановительном аминировании пирувата. Таким образом, снижение уровня пировиноградной кислоты в случаях ХП и АГ логично согласуется с приростом содержания аланина, которые (при анемиях) свидетельствует о случившемся цитолизе эритроцитов, в обилии присутствующих в АЖ, поскольку пировиноградная кислота – внутриклеточный метаболит. С позиции биоэнергетики высокое содержание аланина – частичный переход клеток на режимы анаэробного гликолиза. В этих условиях избыток молочной кислоты в клетках печени превращается в пировиноградную кислоту, а далее – в аланин, который, как уже было сказано, выполняет «транспортную» функцию, элиминируясь в АЖ.

Учитывая то, что ишемия плода не ограничивается с патобиохимической точки зрения только гипоксией, а является и нарушением поставки питательных субстратов окисления – в частности, глюкозы, аминокислоты, образующиеся в результате протеолиза собственных белков, являются основной альтернативой для получения энергии в ходе катаболизма. Они теряют аминогруппы, превращаются в кетокислоты и вливаются в пути распада или через пируват, или через промежуточные продукты цикла Кребса (Н.И. Калетина, 2008). Особо важным для клинициста должно быть понимание того, что в этих условиях возврат к нормальному метаболизму практически невозможен, что объясняет отсутствие эффективных способов лечения ЗРП как фазы декомпенсированной ПН.

Существенно, что речь идет, прежде всего, о заменимых аминокислотах. Незаменимые должны пройти более сложную цепь превращений, чтобы влиться в катаболические реакции, поэтому менее востребованы и накапливаются во внеклеточных жидкостях (этим, во многом, и объясняется возрастание содержания лейцина, фенилаланина, изолейцина, гистидина). Весьма вероятно, что еще одной причиной является нарушение активного транспорта аминокислот в клетки в условиях дефицита АТФ.

Особенно следует отметить, что фенилаланин в высоких концентрациях сам по себе, или в виде альтернативных продуктов собственных превращений (фениллактат, фенилпируват, фенилацетат, фенилглутамат и др.) токсичен для клеток головного мозга плода. Он ограничивает транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер, что тормозит синтез нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина), его избыток косвенно свидетельствует об уменьшении синтеза тиреоидных гормонов. Все перечисленное, а также увеличение продукции аммиака увеличивает риск развития энцефалопатии плода. Этим, в свою очередь, объясняется

неполноценность мозговых структур маловесных детей (Н. Jittel, 1999; В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, 2004) (рис.8).

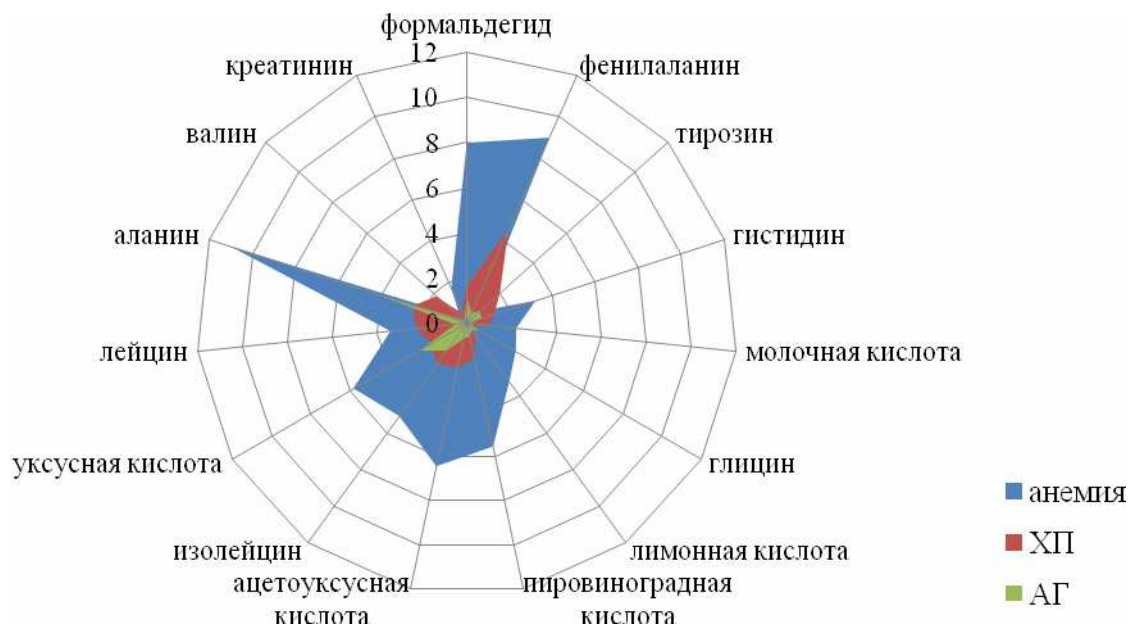


Рис. 8. Изменения состава метаболитов промежуточного обмена в АЖ плода при ЭГЗ (мг/л).

Еще одна причина прироста содержания свободного фенилаланина (помимо протеолиза) связана с недостаточной ферментативной утилизацией его в гепатоцитах.

Об этом же свидетельствует прирост содержания формальдегида (вариант с анемией) – физиологического метаболита, очень токсичного в высоких концентрациях для клеток ЦНС, обезвреживающегося, в основном, в печени (Е.В. Денисенкова, Е.П. Клыкова, 2006; Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, 2011). Гепатоциты переводят его в относительно нетоксичные соли (формиаты в случае с ХП), обнаруженное нами. Увеличение содержания в АЖ уксусной кислоты свидетельствует не только о нарушении ее вовлечения в цикл трикарбоновых кислот из-за дефицита глюкозы, но и отражает снижение интенсивности кетогенеза в гепатоцитах.

Достоверные повышения концентрации изолейцина, лейцина, аланина, фенилаланина и снижение валина, глицина сопоставимы с представленными ранее нарушениями кровотока, так как гипогликемия, углеводное голодание приводят к хронической гипоксии и нарушению маточно-плацентарного кровообращения. Достоверное повышение уровня формальдегида, валина и креатинина при ХП сопоставимо с изменениями СДО в АП, так как дефицит АТФ приводит к ослаблению режима ЦТК и тканевому дыханию в условиях гипоксии, активации глюконеогенеза и в конечном счете к нарушению маточно-плацентарного кровообращения.

В условиях нарушения МПК или параллельно с ним возрастает степень функциональной нагрузки на клетки печени плода, что увеличивает риск развития печеночной дисфункции у новорожденных.

Уменьшение содержания еще двух незаменимых аминокислот – валина и треонина – может быть связано с необходимостью усиления обменных процессов в нейронах (в этих клетках наиболее интенсивно происходит обмен этих аминокислот). Снижение концентрации глицина в случае с ХП свидетельствует о том, что он потребляется как тормозной медиатор спинного и среднего отделов мозга, предшественник гема (гемоглобин), нуклеотидов, серина (для синтеза фосфатидилсерина – фосфолипида мембран), креатинина и может расходоваться на энергетические нужды (табл. 2).

Таблица 2

Изменения содержания аминокислот в АЖ при ЭГЗ

Аминокислоты	АГ	Анемия	ХП	Контроль
Формальдегид	1,2	8* **	1,6*	1
L-Фенилаланин	0,5×	9* **	4,6*	1
L-Тирозин	0,8×	0,8	2* **	1
L-Гистидин	0,7	3,2* **	1,3	1
Молочная кислота	0,2	2,2* **	1	1
Креатинин	0,2×	1,7* **	0,5×	1
Глицин	0,6×	2,5* **	0,3×	1
Лимонная кислота	0,4×	3,2* **	0,7	1
Пировиноградная кислота	0,6×	5,6* **	1,6*	1
Ацетоуксусная кислота	0,7	6,5* **	2*	1
L-Изолейцин	1,5*	5,1* **	2,2*	1
Уксусная кислота	2,4*	5,8*	1,8*	1
L-Лейцин	0,5×	3,4*	2,2*	1
L-Аланин	4,5*	11* **	2,5*	1
L-Валин	0,2×	0,4×	1,8*	1

* $p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе.

** $p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к другим группам.

× $p < 0,01$ – достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе.

Содержание изученных метаболитов в АЖ плода в условиях нарастающей ишемии («порочный круг») не является постоянным и имеет последовательную динамику (на начальных этапах – прирост содержания за счет протеолиза, затем снижение за счет повышенного потребления клетками, а далее возможна еще одна волна прироста, если присоединяется цитолитический компонент). В связи с этим с диагностической (прогностической) точки зрения основное значение имеет совокупность количественных и качественных изменений содержания метаболитов промежуточного обмена в АЖ.

Выявленная в настоящем исследовании взаимосвязь повышенной неонатальной заболеваемости и отчасти перинатальной смертности и аномально высокого содержания перечисленных метаболитов впоследствии может стать (при наличии соответствующих технологий) основой для создания экспресс-методов прогнозирования ухудшений состояния плода.

В целом можно предположить весьма закономерный патогенез ФПН при всех ЭГЗ: на фоне предшествующих беременности изменений структурно-

метаболических характеристик организма женщин (ангиопатия, коагулопатические нарушения, недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта, изменение содержания ТБГ и ПАМГ), в I триместре компенсируемых адаптационно-гомеостатическими реакциями – компенсированная фаза ПН, которая ко II и особенно к III триместру переходит в фазу суб- (отсутствие ЗРП) или декомпенсации (ЗРП) из-за нарастающего каскада метаболических реакций, в первую очередь – глубоких нарушений белкового обмена, связанного с активацией протеолиза многократным повышением содержания в крови, моче, АЖ свободных аминокислот при угнетении протеиногенеза (табл.3). Последнее подтверждается исследованием ТБГ и ПАМГ.

Содержание плацентарных и эндометриальных белков в плазме крови обследованных женщин.

Определяли в плазме крови содержание белков, продуцируемых материнской частью плаценты (ПАМГ) и плодовой частью плаценты (ТБГ). Количественное определение ТБГ и ПАМГ позволяет объективно оценить функцию ФПС на всех этапах развития беременности.

Концентрация ТБГ в плазме крови здоровых беременных непрерывно увеличивалась соответственно сроку беременности. К 40 нед показатель ТБГ был в 4 раза больше, чем в 13-20 нед. Содержание ПАМГ в плазме крови у здоровых женщин на протяжении беременности колебалось от 15,0 до 40,0 нг/мл, к концу II – началу III триместра беременности и к родам его содержание снижалось.

У всех беременных с ЭГЗ по сравнению со здоровыми выявлены достоверные изменения содержания эндометриальных белков (табл.4). Концентрация ТБГ при всех изучаемых ЭГЗ – $131,3 \pm 3,2$ мкг/мл, а именно: $95,3 \pm 2,3$ мкг/мл – при АГ; $97,3 \pm 5,4$ мкг/мл – при ХП, что свидетельствует об угнетении белоксинтетической функции плодовой части плаценты; $201,4 \pm 7,5$ мкг/мл – при анемии. Содержание ПАМГ при всех изучаемых ЭГЗ – $42,4 \pm 2,2$ нг/мл, а именно: $48,3 \pm 1,8$ нг/мл – при АГ; $42,3 \pm 2,1$ нг/мл – при ХП; $36,5 \pm 1,9$ нг/мл – при анемии.

Выявленная диспротеинемия, повышение ПАМГ и снижение ТБГ, может рассматриваться как маркер ПН и прогностический признак ЗРП. ТБГ участвует в утилизации глюкозы и, следовательно, в регуляции роста плода. Выявляемая гипоксия сопоставима с повышенным уровнем изолейцина (синтез гемоглобина) и лейцина (стимулирует гормон роста и строительный элемент белковой молекулы), аланина, фенилаланина, пирувата (цикл Кребса, гликолиз, катаболизм белков), возможно, сопоставимо с уровнем ТБГ.

Основной функцией ПАМГ является модуляция биологической активности ИФР, участвующих в углеводном обмене, пролиферации и дифференцировке клеток, что сопоставимо с повышенным уровнем аланина, аммиака и снижением пировиноградной кислоты, так как повышается катаболизм тканевых белков как ответная реакция на гипоксию, гипогликемию, снижения энергообеспечения клеток. Мониторинг содержания ТБГ позволяет, с

одной стороны, выявить угрозу выкидыша, начиная с ранних сроков беременности (даже при отсутствии клинических симптомов), с другой – точно прогнозировать благоприятный исход беременности.

Таблица 3

ОДНОТИПНОСТЬ И ОДНОНАПРАВЛЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЭГЗ



Таблица 4

Содержание ТБГ и ПАМГ в плазме крови в III триместре беременности

Группы	n	ТБГ, мкг/мл	ПАМГ, нг/ мл
ХП	30	97,3 ± 5,4**	42,3±2,1
Анемия	36	201,4±7,5*	36,5±1,9*
АГ	19	95,3±2,3 **	48,3±1,8*
Контроль	35	115,8±2,4	43,2±2,4

Примечание: * $p < 0,01$ -достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе;

** $p < 0,05$ -достоверность различий установлена по отношению к другим группам.

В регуляции адаптационно-гомеостатических реакций в ПЛ матки и плаценте при ЭГЗ играют роль молекулярные механизмы, которые существенно различаются как по характеру, так и по времени выявленных нарушений, в частности, биосинтеза белков в различных зонах плаценты.

Повышенный уровень ПАМГ и пониженный ТБГ в III триместре является:

- диагностическим признаком страдания плода;
- прогностическим критерием высокого риска перинатальных осложнений, связанных с гипоксией и ЗРП.

Наличие железа в молекуле ТБГ позволяет предположить участие последнего в его транспорте; возможно, его двукратное увеличение при анемии не является компенсаторной реакцией. Предполагается, что ТБГ участвует в утилизации глюкозы и, следовательно, в регуляции роста плода (М.Н. Болтовская, 2001; И.Ф. Крот, 2004). Выявляемая гипоксия сопоставима с повышенным уровнем изолейцина (синтез гемоглобина) и лейцина (стимулирует гормон роста и строительный элемент белковой молекулы), аланина, фенилаланина, пирувата (цикл Кребса, гликолиз, катаболизм белков), что сопоставимо с уровнем ТБГ. Так как ПАМГ секретируется из децидуальных клеток преимущественно в АЖ, изменение его уровня в сыворотке крови матери может свидетельствовать о неадекватности барьерной функции плаценты либо об усилении его продукции децидуальными клетками. Основной функцией ПАМГ является модуляция биологической активности ИФР, участвующих в углеводном обмене, пролиферации и дифференцировке клеток (Е.С. Прядко, 2011), что сопоставимо с повышенным уровнем аланина, аммиака и снижением пировиноградной кислоты, так как повышается катаболизм тканевых белков как ответная реакция на гипоксию, гипогликемию, снижения энергообеспечения клеток. Ряд исследователей рассматривают ПАМГ как естественный «материнский» регулятор инвазивности трофобласта.

У пациенток с ЭГЗ при отсутствии положительной динамики или снижении концентраций ТБГ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами выявлялась ЗРП. При повышенном уровне ПАМГ ЗРП может быть обусловлена нарушениями развития и созревания плаценты, что показано нами при сопоставлении этих результатов с данными о структурных изменениях. Вероятно, в аномально высоких концентрациях ПАМГ препятствует

нормальному внедрению цитотрофобласта в спонгиозный слой эндометрия и ограничивает рост ворсинчатого хориона.

Особенности гемостаза.

Адаптационная гиперкоагуляция во время беременности, особенно на последнем её этапе, является защитной реакцией организма в целях предотвращения кровотечения. У всех беременных с ЭГЗ диагностированы гиперкоагуляционные изменения гемостаза, наиболее выраженные в группе с ХП.

Уровень фибриногена у всех пациенток с ЭГЗ, начиная с третьего месяца, повышается, достигая максимальной величины к концу беременности. Наиболее выраженная фибриногенемия наблюдалась в группе с ХП ($6,51 \pm 0,19$ г/л). В конце III триместра беременности отмечалось достоверное повышение ПТИ в группах беременных с анемией и ХП, свидетельствующее об активации внешнего пути свертывания крови. Одновременно в этих группах удлинялось АЧТВ и тромбиновое время (табл. 5).

Ускорение непрерывно протекающего свертывания крови у беременных с анемией и ХП способствует развитию кровотечений в раннем послеродовом периоде, которые составили 11,2% и 8,5 % соответственно, в то время как при АГ, где нарушения в системе свертывания были менее значительны, их частота не превышала 5%.

Выявленные изменения гемостаза при ЭГЗ свидетельствуют о рассогласовании показателей гемостаза, что является признаком его запредельной активации. По сравнению со здоровыми женщинами наиболее выраженные сдвиги отмечены у беременных с ХП → анемией → АГ.

Таблица 5

Состояние коагуляционного гемостаза в III триместре у беременных с ЭГЗ

Группы	n	фибриноген, г/л	ПТИ, %	АЧТВ, с	тромбиновое время, с
Анемия	12	$5,71 \pm 0,7$	$93,16 \pm 3,2^*$	$33,75 \pm 0,7^*$	$10,32 \pm 0,4^*$
АГ	7	$5,31 \pm 0,3$	$89,85 \pm 3,5$	$31,86 \pm 0,8$	$9,56 \pm 0,5$
ХП	10	$6,51 \pm 0,2^*$	$101,63 \pm 4,6^*$	$32,28 \pm 0,5^*$	$11,74 \pm 0,2^*$
Контроль	12	$4,99 \pm 0,2$	$84,43 \pm 4,5$	$30,17 \pm 1,01$	$9,23 \pm 0,1$

Примечание: * $p < 0,01$ - достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе.

Эти данные согласуются с анализом, проведенным В.М. Сидельниковой, П.А. Кирющенковым (2004), и нашими результатами морфологического исследования плацент. У всех женщин с ЭГЗ выявлен прирост компенсаторных реакций в виде ангиоматоза терминальных и промежуточных ворсин, уменьшения синцитиальных почек, отставания созревания ворсинчатого дерева. Это приводит к развитию ПН, ЗРП и гипотрофии новорожденных.

Биохимические свойства влагалищной жидкости.

Во всех группах с ЭГЗ при биохимическом исследовании влагалищной жидкости зафиксировано повышение активности АлАТ, в среднем $5,11$ Ед/л, тогда как у здоровых пациенток – $4,16$ Ед/л. Достоверное снижение уровня железа диагностировано во всех группах, в среднем $346,03$ мкмоль/л (в контроле – $450,2$ мкмоль/л). При анемии и ХП достоверно снижался уровень

общего белка до 2,87 г/л, а при АГ – повышался до 3,73 г/л, тогда, как у здоровых женщин составлял в среднем 3,23 г/л. Достоверно снижался уровень молочной кислоты при ХП и АГ до 4,4 Ед/л (в контрольной группе – 5,2 Ед/л) (рис.9).

Выявленное снижение уровня белка у пациенток, страдающих анемией и ХП, является одним из проявлений белкового дефицита, лежащего в основе анемий у беременных. Достоверное повышение АсАТ у беременных с ХП свидетельствует об активации цитолитических процессов, связанных с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов, представленных не только в широком спектре, но и в более высоких титрах.



Рис.9 Биохимические показатели влагалищной жидкости у женщин с нормоценозом при ЭГЗ.

При ХП выявленное снижение уровня железа может являться маркером увеличения титра, а также усиления активности условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Предиктором увеличения спектра условно-патогенных микроорганизмов является повышение активности внутриклеточных ферментов (АсАТ, АлАТ, амилазы) (рис.10).



Рис.10 Биохимические показатели влагалищной жидкости при БВ у женщин с ЭГЗ.

У беременных с ХП прослеживалось достоверное смещение рН влагалищного содержимого в щелочную сторону, что может быть объяснено изменениями биоценоза влагалища, когда титр лактобактерий, обеспечивающий образование молочной кислоты, снижается до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, и создаются приемлемые условия для роста условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Таким образом, механизм развития заболеваний мочеполовой системы заключается в нарушении баланса «макрорганизм-микрофлора»: это приводит к подавлению роста лактобактерий и активации условно-патогенной микрофлоры. Именно нарушенные биохимические процессы во влагалище с выраженными патохимическими детерминантами могут объяснить неэффективность лечения дисбиозов и восстановления нормоценоза при ЭГЗ.

В целом, проведенный анализ биохимического состава влагалищной жидкости при ЭГЗ показал, что изменение нормального соотношения микрофлоры может быть обусловлено метаболическими сдвигами, связанными с особенностями жизнедеятельности отдельных штаммов и их повреждающим эффектом на структуры урогенитального тракта. У женщин, страдающих ЭГЗ, выявлены снижение уровня общего белка во влагалищной жидкости: при анемии и ХП а при АГ – повышение, что сопоставимо с повышением лейцина, изолейцина, аланина, фенилаланина, а также снижение уровня молочной кислоты при ХП и АГ, наряду с повышением пирувата и снижением глицина.

Микробиологическое исследование отделяемого влагалища, цервикального канала и уретры.

Бактериоскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала.

Начало XXI века ознаменовалось изменением представлений о биоценозах, которые представляются жизненно важными в обеспечении гомеостаза организма, в том числе при беременности.

На фоне урбанизации и нарастания экологических проблем, в эру антибиотиков и роста частоты ЭГЗ, влияющих на иммунный статус макроорганизма, происходят значительные изменения в сложившихся биоценозах организма. 18 ноября 2011 положило начало ежегодному Дню безопасности применения антибиотиков в признанных миром (ВОЗ, 2012) условиях появления «суперинфектов» - микроорганизмов, устойчивых ко всем существующим антибиотикам. Более того, учение о биологических пленках как форме существования бактерий положило начало новым исследованиям взаимообусловленности нормо- и патоценозов и биохимических особенностей локусов обитания.

Применительно к влагалищу и его микрорекологии это становится чрезвычайно информативным как для оценки биоценозов женщин с ЭГЗ, в том числе в зависимости от лечебных воздействий, так и для понимания их роли в патогенезе осложнений гестации. Принципиально не только участие микроорганизмов в реализации инфекционно-воспалительных заболеваний, но и их роль в создании аномальных биоценозов в связи с выявленными

метаболическими нарушениями как в целостном организме, так и во влагалище.

У всех беременных с ЭГЗ выявлены достоверные изменения биоценоза влагалища – снижение титра лактобактерий, создающее благоприятные условия для роста условно-патогенной и патогенной флоры. В частности, нормоценоз встречался достоверно реже (47%) по сравнению с контрольной группой (83%), а БВ достоверно чаще – 31,2% и 14,5%, соответственно ($p < 0,05$). Вагинит в контрольной группе был выявлен лишь в одном случае (2,6%), а при ЭГЗ его частота достоверно возрастала до 21,8%.

Риск преждевременных родов и ПИОВ у женщин с БВ возрастает в 2,6–3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5–5,8 раза чаще.

Достоверное снижение частоты нормоценоза в 1,8 раз встречалось у беременных с анемией, но самая неприглядная ситуация была в группе с ХП, где нормоценоз был выявлен лишь у каждой четвертой пациентки, что достоверно реже по сравнению с контролем ($p < 0,05$). БВ достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался у пациенток с ЭГЗ, в среднем – 31%, в частности, при анемии у 35%, ХП – 39%, АГ – 19%, а в контрольной группе только у 14% пациенток. Частота вагинита при анемии и ХП достоверно возрастала – 20% и 32% соответственно ($p < 0,05$).

В нашем исследовании у беременных с ЭГЗ в среднем выявлено достоверно большее инфицирование грибами рода *Candida* (47,8%), в контрольной группе – 16,7%, высокая обсемененность условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, преобладание эпидермального стафилококка и кишечной палочки. У пациенток с анемией инфицирование ВПГ 1, 2 типов отмечено в 12,2%, практически у каждой второй с вагинитом выявлялась *C. albicans* (43%); при ХП в цервикальном канале обнаружены хламидии (20%), микоплазмы (33%), а также цитомегаловирус (26%), ВПГ 1, 2 типов (22%); в уретре – хламидии (15%), микоплазмы (22%), ЦМВ (26%), вирус ВПГ 1, 2 типов (22%). При АГ достоверно преобладает инфицирование хламидиями (24%), практически у каждой второй с кольпитом выявляли *C. albicans* (41%) (рис.11).

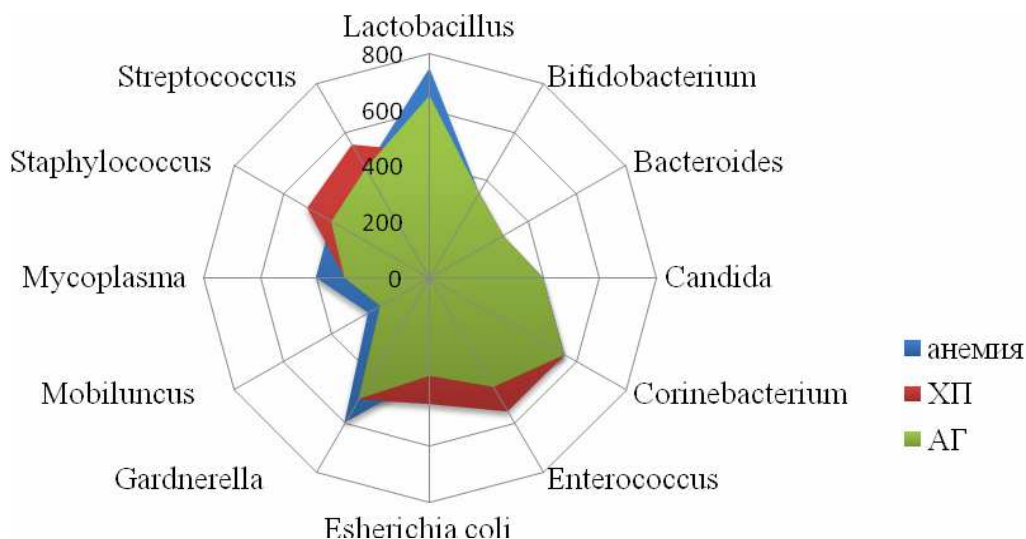


Рис.11 Выделение микроорганизмов (КОЕ/мл) из влагалища беременных

Количественные бактериологические исследования.

У всех беременных с ЭГЗ по сравнению со здоровыми основным отличием влагалищного биотопа явилось сниженное количество лактобактерий. В частности у пациенток с ХП достоверное снижение количества лактобактерий до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл свидетельствует о серьезных нарушениях микроэкологии влагалища, а также о высоком риске реализации любого дисбиоза в клинически значимый инфекционный процесс. Одновременно наблюдалось увеличение спектра условно-патогенных микроорганизмов, а именно, *G.vaginalis* и *C. Albicans*, однако в титрах, не превышающих допустимых значений. У пациенток с анемией выявлялось сниженное количество лактобактерий в вагинальном секрете (10^7 – 10^8 КОЕ/мл), и практически у каждой второй с кольпитом – *C. albicans* (42,8%); при ХП отмечена высокая обсемененность условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, среди которых преобладают эпидермальный стафилококк и кишечная палочка; достоверное снижение количества лактобактерий в вагинальном секрете до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл; увеличение спектра патогенных и условно – патогенных микроорганизмов, в частности, энтерококков, кишечной палочки, стафило- и стрептококков. Культуральное исследование отделяемого цервикального канала и мочи, а точнее, идентичность видового состава высеваемых условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, доказывает преимущественно восходящий путь инфицирования при ХП. При АГ практически у каждой второй с вагинитом выявляли *C. albicans* (41,1%).

Высокая корреляция результатов микробиологических исследований с биохимическими параметрами (повышение АсАТ у беременных с ХП может быть следствием активации цитолитических процессов, связанных с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов; снижение уровня общего белка, что сопоставимо с повышением содержания лейцина, изолейцина, аланина, фенилаланина и снижения уровня молочной кислоты при ХП и АГ, наряду с повышением пирувата) во влагалищной жидкости. Это позволяет предположить системность нарушений в метаболизме и опосредованного ими того или иного вида патогеноза даже в условиях отсутствия облигатно патогенных микроорганизмов.

Морфологическое исследование плаценты и плацентарного ложа.

Морфологическим субстратом нарушений МПК можно считать недостаточность ПЛ (рис. 12).

У всех беременных с ЭГЗ характерными особенностями ПЛ матки и плацент, в отличие от здоровых, явились:

- ангиопатия сосудов матки;
- неполноценное формирование ПЛ;
- гестационная перестройка эндометриальных сегментов, проходящая в полном объеме, так как первая волна инвазии цитотрофобласта

полноценна;

- проявление активности второй волны инвазии цитотрофобласта не в полном объеме вследствие неадекватной гестационной перестройки миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий;

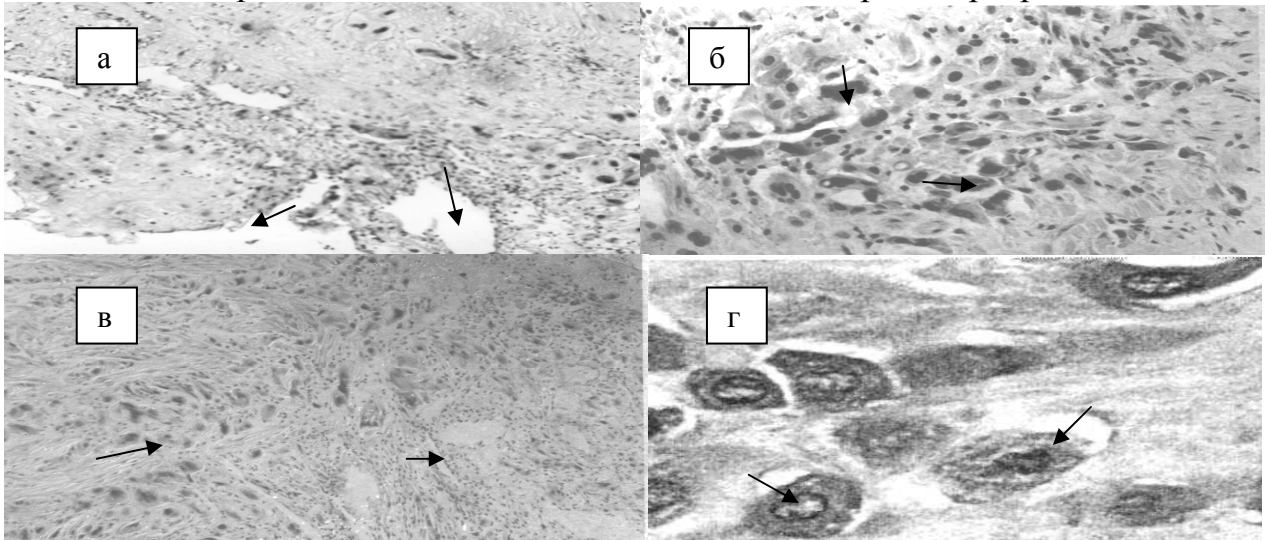


Рис. 12. Плацентарное ложе матки: а) при физиологической беременности (маточно-плацентарные артерии представляют собой широкие полости со стенкой, состоящей из фибриноида); б) анемии (активность инвазии VCT и МГК в эндометрий и миометрий); в) АГ (маркеры ПЛ - слои фибриноида Рора и Нитабух); г) ХП (поражение децидуальных клеток).

Также были диагностированы отличительные структурные внутригрупповые особенности пациенток с ЭГЗ. При анемии – повышенная васкуляризация цитотрофобласта; децидуальная ткань в виде сетчатой трансформации; неполные гестационные изменения на уровне миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий; неравномерная толщина синцитиотрофобласта, нередко с образованием синцитиальных почек, местами с почками-мостиками.

При АГ структура эндометриальных сегментов соответствовала первой волне инвазии цитотрофобласта; вторая волна инвазии цитотрофобласта была недостаточна для полной гестационной перестройки РА и МА, так как в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий регистрировались мозаичные изменения в двух вариантах: полная гестационная перестройка с широким просветом и тотальным фибриноидным замещением стенки; фибриноид располагался только в адвентиции артерий, над ним сохранялись гипертрофированные элементы стенки и эндотелиальный покров.

Можно предположить, что в течение II и III триместров беременности имело место частичное увеличение притока материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты; пролиферация ворсинчатого цитотрофобласта в париетальном эндометрии, перемещение в прилежащий фибриноид и его новообразование в зонах псевдоинфаркта. При этом не было морфологических признаков местной гипоксии, но были выражены компенсаторные реакции в виде ангиоматоза ворсин и нормального количества синцитиальных почек.

При ХП в базальной части эндометрия определялись атрофированные железы; на фоне неполных гестационных изменений миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий выявлялась картина эндометрита, который служил фоном для нарушения инвазии трофобластических клеток; увеличение активности инвазии VKT(крупные округлые клетки) и МГК (многоядерные гигантские клетки) в эндометрии; в стенках сосудов происходило замещение мышечно-эластической мембраны фибриноидом, а в миометриальном сегменте выражена обратная реакция: сужение сосудов, заключающееся в набухании эндотелия, огрублении, гомогенизации и фрагментации коллагеновых волокон. Структурные изменения в эндотелии сосудов, амниоцитах, децидуальных и трофобластических клетках базальной пластинки, гладкого и ворсинчатого хориона в виде мелких базофильных и Шик-положительных включений и телец Гальбершtedтера-Провачека, приводящие к различным вариантам патологической незрелости и функциональной недостаточности плаценты, определялись практически во всех плацентах в различных соотношениях.

При морфологическом исследовании определены фазы развития ПН:

- компенсированная фаза – частичная гестационная перестройка эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий;
- субкомпенсированная фаза – отсутствие второй волны инвазии в миометральном сегменте;
- декомпенсированная фаза – отсутствие маточно-плацентарных артерий в эндо- и миометральных сегментах, и неравномерное созревание ворсинчатого дерева.

Нарушения в системах, органах, тканях и клетках материнского организма, обусловленные хроническими заболеваниями (анемией, ХП и АГ), уже на ранних этапах беременности реализовались в виде неполноценного плацентарного ложа матки и приводили к соответствующим изменениям в плаценте, которые зависели от выраженности и уровня адаптационных реакций организма, что способствовало развитию ПН и ЗРП.

Выявленные нарушения метаболитов в АЖ при ЭГЗ: накопление лактата, повышение содержания α -кетокислот и карбоновых кислот, приводящее к активации анаэробного гликолиза, дефициту АТФ, цитолизу и в конечном счете к хронической гипоксии и нарушению МПК, сочетались в различных соотношениях, приводя к субкомпенсированной и в худшем случае – к декомпенсированной ФПН (табл.6). Интересен факт отсутствия количественных корреляционных связей между патохимическими и морфологическими детерминантами ПН.

Таблица 6

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ В АЖ ПРИ ЭГЗ МАТЕРИ



Выводы:

1. Социально-биологическими отличиями большинства беременных, страдающих экстрагенитальными заболеваниями, от здоровых следует считать достоверное увеличение: среднего возраста первобеременных (48%), повторнобеременных (52%) первородящих (69%!), повторнородящих (31%), весовых показателей в категориях 71-80 и 81-90 кг (33% и 13% соответственно), индекса массы тела по Brey – 28. Эти отличия являются факторами акушерского и перинатального риска.

Более половины пациенток с экстрагенитальными заболеваниями страдают сочетанием ряда болезней: органов дыхания (50%), сердечно-сосудистой (47%), мочевыделительной системы (42%), нарушениями жирового обмена (23%), анемией (43%); а также отличаются от здоровых достоверно более высоким количеством перенесенных искусственных абортов (27%), в частности при артериальной гипертензии – 28%, анемии – 29%, хроническом пиелонефрите – 25%.

2. Особенностью ранней беременности (I триместр) у всех женщин, страдающих экстрагенитальными заболеваниями, статистически значимыми являются: увеличение частоты раннего токсикоза (15%) и угрожающего прерывания беременности (25%). Достоверным внутригрупповым отличием является угрожающее прерывание беременности при анемии – 35%.

Значимыми осложнениями II и III триместров беременности при наиболее распространенных экстрагенитальных заболеваниях являются: дисбиозы влагалища (бактериальный вагиноз – 31,2%, вагиниты/цервициты – 21,8%), гипоксия плода (47%), сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний (48,6%), «раннее» начало гестоза (30%), фетоплацентарная недостаточность (29%), угрожающее прерывание беременности (21%), угрожающие преждевременные роды (17%).

3. Достоверными осложнениями в родах при наиболее распространенных экстрагенитальных заболеваниях являются: преждевременное излитие околоплодных вод (23%) – достоверное преобладание при хроническом пиелонефрите (29%) без значимых отличий при анемии и артериальной гипертензии (16% и 23%); аномалии родовой деятельности (26% при всех видах экстрагенитальных заболеваний) без различий по нозологиям. Кесарево сечение (13%) не превышает средней частоты (15-16%). Осложнения пуэрперия при всех экстрагенитальных заболеваниях составляют 5 % после кесарева сечения и 15 % после родов через естественные родовые пути. Эти осложнения (кровотечения в раннем послеродовом периоде, гематометра, субинволюция матки) не имеют достоверных отличий от популяционных и внутригрупповых.

4. Перинатальная смертность и неонатальная заболеваемость при экстрагенитальных заболеваниях обусловлены фетоплацентарной недостаточностью и степенью компенсаторных адаптационно-гомеостатических реакций организма беременной женщины. В основе патогенеза антенатального страдания плода лежит «поломка» метаболизма:

каскад неблагоприятных биохимических процессов в плаценте, околоплодной среде и в организме плода. Особенности его следует считать впервые выявленное при всех изучаемых экстрагенитальных заболеваниях нарушение содержания метаболитов в амниотической жидкости: уксусной кислоты (3,3 мкмоль/л), формальдегида (3,6 мкмоль/л), ацетоуксусной кислоты (3 мкмоль/л) – основных токсикантов, а также аномально высокие уровни ряда аминокислот: L-аланина (6 мкмоль/л), L-фенилаланина (4,7 мкмоль/л), при достоверном уменьшении содержания L-валина (0,8 мкмоль/л). Внутригрупповые отличия характерны для беременных, страдающих анемией: достоверное увеличение в амниотической жидкости по сравнению с другими заболеваниями уксусной кислоты, формальдегида и ацетоуксусной кислоты (5,8; 8,0; 6,5 мкмоль/л); резко повышенное содержание L-аланина, L-фенилаланина (11 и 9 мкмоль/л) при пониженной до 0,4 мкмоль/л концентрации L-валина.

5. Регистрируемые для артериальной гипертензии и хронического пиелонефрита повышения концентраций следующих изучаемых метаболитов достоверно отличаются от здоровых женщин, но различия выражены меньше ($p > 0,05$), чем при анемии: содержание формальдегида и ацетоуксусной кислоты повышено соответственно до 1,2 и 1,6 мкмоль/л при артериальной гипертензии и 0,7 и 2,0 мкмоль/л при хроническом пиелонефрите; L-фенилаланина - до 0,5 и 4,6 при снижении концентрации L-валина до 0,2 и 1,8 мкмоль/л соответственно диагнозам.
6. Достоверными маркерами антенатального страдания плода является аномально повышенное содержание низкомолекулярных органических соединений в амниотической жидкости в сравнении с физиологическим: L-аланина (в 6 раз), L-фенилаланина (в 4,7 раза), формальдегида (в 3,6 раза), уксусной кислоты (в 3,3 раза) при пониженном уровне креатинина и L-валина. Эти параметры свидетельствуют о декомпенсированных системных нарушениях фето-плацентарного гомеостаза и могут указывать на необходимость досрочного родоразрешения.

Выявленные в процессе исследования методологические аспекты ЯМР-спектроскопии, а именно с подавлением и без подавления воды, позволяют использовать последнюю модификацию определения количественного состава указанных метаболитов в амниотической жидкости как более быстрый, дешевый и воспроизводимый.

7. Состав изучаемых метаболитов амниотической жидкости свидетельствует о том, что в условиях гипоксии и дефицита энергетических субстратов в организме плода происходит ускорение реакций азотистого обмена. На фоне возрастания вклада анаэробного гликолиза в энергетический обмен это проявляется компенсаторным вовлечением протеиногенных аминокислот в процессы катаболизма и увеличением содержания метаболитов, потенциально токсичных для тканевых структур, в первую очередь – клеток ЦНС.

8. Существенным нарушением фето-плацентарного гомеостаза является аномальный, не коррелирующий с протеомными изменениями амниотической жидкости, биосинтез специфических протеинов беременности ТБГ и ПАМГ. Концентрация ТБГ при большинстве изучаемых экстрагенитальных заболеваний снижена со 115,8 мкг/мл у здоровых до 96,3 мкг/мл, в частности: 95,3 мкг/мл – при артериальной гипертензии; 97,3 мкг/мл – при хроническом пиелонефрите; 201,4 мкг/мл – при анемии. Содержание ПАМГ повышается от 43,2 нг/мл у здоровых до 48,3 при экстрагенитальных заболеваниях; 48,3 нг/мл – при артериальной гипертензии; 42,3 нг/мл – при хроническом пиелонефрите; 36,5 нг/мл – при анемии. Выявленная диспротеинемия, повышение ПАМГ и снижение ТБГ, может рассматриваться как маркер плацентарной недостаточности и прогностический признак задержки роста плода. Уменьшенное содержание ТБГ, участвующего в утилизации глюкозы и, следовательно, в регуляции роста плода, высоко коррелирует с повышенным уровнем изолейцина (синтез гемоглобина) и лейцина (стимулирует гормон роста и является строительным элементом белковой молекулы), аланина, фенилаланина, пирувата (цикл Кребса, гликолиз, катаболизм белков). Содержание ПАМГ, основной функцией которого является модуляция биологической активности инсулиноподобного фактора роста, участвующего в углеводном обмене, пролиферации и дифференцировке клеток, не обнаруживает корреляции, но имеет четкую тенденцию взаимообусловленности с повышением уровня аланина, аммиака и снижением содержания пировиноградной кислоты - следствие повышения катаболизма тканевых белков как ответной реакции на гипоксию, гипогликемию, снижение энергообеспечения клеток.
9. Конечным звеном «поломки» метаболизма является изменение химизма вагинальной жидкости: обнаруживается коррелирующее с аномальным накоплением метаболитов повышение активности АлАТ (5,11Ед/л). Достоверное снижение уровня железа (346,03 мкмоль/л), диагностированное у всех женщин, страдающих экстрагенитальными заболеваниями, независимо от наличия/отсутствия анемии, высоко ($r=0,8$) коррелирует с достоверным снижением уровня общего белка, что сопоставимо с повышением содержания лейцина, изолейцина, аланина, фенилаланина и снижением уровня молочной кислоты при хроническом пиелонефрите и артериальной гипертензии (4,4Ед/л) наряду с повышением лактата (2,2 мкмоль/л) и пирувата (5,6 мкмоль/л).
10. Патохимические изменения вагинального содержимого могут быть одной из причин рецидивирующего, резистентного к терапии дисбиоза: бактериальный вагиноз у 31% и вагинит/цервицит у 22% женщин с экстрагенитальными заболеваниями без ожидаемого преобладания их при отдельных заболеваниях. Достоверные отличия биоценоза влагалища беременных при экстрагенитальных заболеваниях в ранние и поздние сроки: нормоценоз (47%); бактериальный вагиноз (31,2%), вагинит (21,8%). Характерное для всех экстрагенитальных заболеваний уменьшение

количества лактобактерий, инфицирование грибами рода *Candida* (47,8%), высокая обсемененность условно-патогенными и патогенными микроорганизмами с преобладанием эпидермального стафилококка и кишечной палочки может расцениваться как прогностический фактор антенатального неблагополучия: гипоксия плода (47%), фетоплацентарной недостаточности (29%), угрожающее прерывание беременности (21%), угрожающие преждевременные роды (17%).

11. Исследование гемостаза в 29-32 недели беременности позволяет выявить нарушения коагуляционной способности крови в ферментативном звене коагуляции: у всех беременных с экстрагенитальными заболеваниями диагностируются гиперкоагуляционные изменения: фибриноген (5,8 г/л), протромбиновый индекс (94,9%), активированное частичное тромбопластиновое время (32,6 с), тромбиновое время (10,5 с). Наиболее выражены коагуляционные изменения у женщин с хроническим пиелонефритом: фибриноген (6,5 г/л), протромбиновый индекс (101,6%), активированное частичное тромбопластиновое время (32,3 с), тромбиновое время (11,7 с); с анемией: протромбиновый индекс (93,2%), активированное частичное тромбопластиновое время (33,8 с), тромбиновое время (10,3 с). Выявленные изменения гемостаза при экстрагенитальных заболеваниях свидетельствуют о рассогласовании показателей гемостаза, признаках его запредельной активации. Достоверных изменений в состоянии сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при экстрагенитальных заболеваниях не выявлено.
12. Патогенетическими механизмами недостаточности плацентарного ложа матки, основного элемента связи между материнским организмом и плацентой, являются морфологически выявляемые неполные гестационные изменения в эндо- и миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий, обусловленные неполноценной цитотрофобластической инвазией и снижением объема маточно-плацентарного кровотока, что, в свою очередь, нарушает развитие ворсинчатого дерева и трофику эпителиального покрова – суть патогенеза плацентарной недостаточности.
13. Ухудшение кровообращения в эмбриофетальной и фетоплацентарной системе начинается с I триместра при всех экстрагенитальных заболеваниях: повышается сосудистое сопротивление (ИР) в радиальных артериях, снижается ИП в маточных и спиральных артериях. В сроке 11-17 нед достоверно снижается ИП и увеличивается ИР. В радиальных артериях достоверно снижается ИП только в группах с анемией и артериальной гипертензией, в спиральных артериях только в группе с артериальной гипертензией повышается ИР, а в группе с анемией снижается ИП в спиральных артериях. Показатели доплерометрии в 29-32 нед достоверно ухудшаются: в маточных артериях снижается ИР; только в группе с анемией повышается СДО. В артерии пуповины СДО повышается во всех группах с экстрагенитальными заболеваниями, а ИР снижается только в группе с артериальной гипертензией. В средней мозговой артерии в группах с анемией

и артериальной гипертензией СДО повышается, а ИР снижается в группе с артериальной гипертензией, в группе с анемией ИР – повышается. Достоверно выявляемые нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в ранние и поздние сроки беременности являются прогностическим признаком развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода (12%). Вышеуказанные доплерометрические показатели, выявляемые в сроке 29-32 недели, высоко коррелируют с содержанием уксусной кислоты ($r=0,8$) ацетоуксусной кислоты ($r=0,6$) и формальдегида ($r=0,9$) и могут быть показанием к досрочному родоразрешению. Менее выраженная, средней силы корреляция существует между ИР средней мозговой артерией и повышенным уровнем фенилаланина, лейцина ($r=0,65$), глицина ($r=0,6$).

14. Состояние здоровья новорожденных, чьи матери подвергались антенатальной терапии плацентарной недостаточности (дезагреганты, полинасыщенные жирные кислоты, низкоконцентрированная глюкоза, актовегин и др.) на первом этапе исследования, существенно не отличается от рожденных женщинами с теми же болезнями, но не получавших медикаментов на втором этапе, а также поступивших на роды с началом сократительной деятельности матки или излитием околоплодных вод. Достоверно лучшие результаты достигаются своевременным или досрочным родоразрешением, в т.ч. при программированных родах, при динамической оценке факторов пренатального и интранатального риска в сочетании с биохимическими, фето- и доплерометрическими исследованиями и кардиотокографии. В перспективе – определение метаболитов неинвазивными методами как профилактика антенатальной гибели плода.
15. Особенности здоровья новорожденных, рожденных матерями с экстрагенитальными заболеваниями, следует считать: увеличение/уменьшение средней массы новорожденных, гипоксически-ишемические поражения ЦНС, родовые травмы (только в группе с анемией - 6%). Достаточно удовлетворительные показатели перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости в целом свидетельствуют как об эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий в настоящее время, так и о перспективности дальнейших исследований и внедрения предложенных методов оценки состояния плода, что позволяет прогнозировать дальнейшее снижение показателей перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, вплоть до популяционных.
16. Разработанные к настоящему времени методы прогнозирования, диагностики, выбора срока и метода родоразрешения позволяют снизить перинатальную смертность с 7,1‰ (первый этап) до 2,4‰ (второй этап). Неонатальная заболеваемость при всех изученных экстрагенитальных заболеваниях снижается с 610‰ до 170‰.

Практические рекомендации

1. Анализ выявленных системных изменений фетоплацентарной системы при экстрагенитальных заболеваниях существенно повышает возможности

оценки антенатального состояния плода сочетанием доплерометрических, гемостазиологических и протеомных исследований (экскреция ПАМГ и ТБГ), а также при их изолированном использовании.

2. Стратегия перинатального риска, предусматривающая прогнозирование ухудшения состояния плода при различных экстрагенитальных заболеваниях беременной женщины должна быть расширена за счет определения ПАМГ и ТБГ и исследования аминокислотного состава вагинальной жидкости.
3. Количественное определение ТБГ и ПАМГ в крови беременной женщины позволяет объективно оценить функцию фетоплацентарной системы на всех этапах развития беременности: мониторинг выявляет угрозу выкидыша, начиная с ранних сроков беременности и прогнозирует благоприятный/неблагоприятный исход беременности.
4. Обоснована перспектива определения содержания низкомолекулярных биомолекул промежуточного обмена в амниотической жидкости, позволяющая составить представление о метаболическом гомеостазе – надежном критерии метаболического благополучия/неблагополучия в системе «мать-плацента-плод».
5. При состояниях, сопровождающихся нарушением трофики плода (задержки роста), в общий спектр клинко-диагностических исследований целесообразно включать определение содержания в амниотической жидкости уксусной кислоты и формальдегида, а также аминокислот аланина и изолейцина – прирост их концентрации свидетельствует о разбалансировке метаболических систем соответствия количества и качества субстратов окисления, переносчиков водорода и кислорода, усилении акцента реакций катаболической направленности, высокой напряженности энзиматических кластеров в клетках жизненно важных органов и как следствие – ослаблении анаболических процессов в организме плода, вплоть до его гибели.
6. Результаты исследования предполагают разработку технологий изучения состава метаболитов в амниотической жидкости методом ядерного магнитного резонанса с ранних сроков беременности неинвазивными методами с целью создания базы данных для диагностики состояния зародышевых и экстраэмбриональных структур, прогнозирования плацентарной недостаточности и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий, вплоть до родоразрешения при ухудшении состояния плода.
7. Выявленная связь неблагоприятных исходов беременности при экстрагенитальных заболеваниях женщины с перенесенными абортами и их количеством позволяют предусмотреть реабилитационные мероприятия непосредственно после аборта и в предгравидарный период.
8. Обоснована система диспансеризации, включающая оздоровление женщины вне и во время гестации при всех экстрагенитальных заболеваниях в зависимости от характера нозологии: планирование беременности,

предгравидарная подготовка и лечебно-профилактические мероприятия в ранние сроки.

Список опубликованных работ

1. Су
лейманова С.Д., Семятов С.М., Орлова С.В., Апресян В.В., Апресян С.В., Гончаревская З.Л., Василевская Л.С. Особенности становления репродуктивной системы девочек и девушек-подростков с нарушением жирового обмена. // Материалы 6-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2004. –С. 497.
2. Ап
ресян В.В., Сулейманова С.Д., Апресян С.В. Генетические детерминанты репродуктивного здоровья у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением // Материалы 6-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2004. –С.283-284.
3. Бо
ндаренко К.В., Апресян С.В. Программированные роды, как путь улучшения перинатальных исходов. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2006 – С.45-46.
4. Ка
зарян Л.Б., Апресян С.В. Особенности диспансеризации беременных в зависимости от степени перинатального риска. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2006 – С.103-104.
5. Аб
басова З.Ф., Златовратская Т.В., Апресян С.В. Клинические особенности течения беременности и родов при инсулинзависимом сахарном диабете. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2006. – С. 4.
6. Ор
азмурадова Л.Д., Аббасова З.Ф., Златовратская Т.В., Апресян С.В. Прогностическое значение определения гликированного гемоглобина при инсулинзависимом сахарном диабете у беременных. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2006. – С. 186.
7. Ст
арцева Н.М., Галина Т.В., Мачарашвили Э.Т., Сармосян М.А., Апресян С.В. Генетические детерминанты задержки развития плода. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2006. – С. 251-252.
8. Ст
арцева Н.М., Златовратская Т.В., Сармосян М.А., Апресян С.В. Перинатальные исходы при задержке развития плода и недоношенности. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2006. – С. 252.
9. Ап
ресян В.В., Сакварелидзе Н., Сулейманова С.Д., Читиашвили Л.Н., Оленев А.С., Апресян С.В. Профилактика, прогнозирование и ранняя диагностика

акушерских осложнений у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением. // **Вестник РУДН.** – 2005. – № 4. – С. 99-105.

10. Са
кварелидзе Н., Оленева М.А., Отаров В.А., Караяниди Л.К., Апресян С.В. Особенности течения родов и послеродового периода при нарушении микроэкологии влагалища в результате антибиотикотерапии во время беременности. // **Вестник РУДН.** – 2005. – № 4. – С. 117-121.
11. Су
лейманова С.Д., Орлова С.В., Семятов С.М., Казарян Р.М., Апресян С.В. Особенности становления репродуктивной системы девочек-подростков с нарушением жирового обмена. // **Вестник РУДН.** – 2005. – № 4. – С. 184-187.
12. Ка
зарян Р.М., Апресян С.В., Златовратская Т.В., Рябцев К.М., Заякина Л.Б. Характеристика беременности, родов и перинатальных исходов в зависимости от степени перинатального риска. // **Вестник РУДН.** – 2007. – № 5 – С. 50-53.
13. Ка
зарян С.М., Апресян С.В. Эффективность современных перинатальных технологий в родильном отделении городской многопрофильной больницы. // **Вестник РУДН.** – 2007. – № 5. – С.118-121.
14. Те
рехина Л.А., Апресян С.В., Комарова Е.Е., Сащенко А.И. Профилактика специфической перинатальной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных. // **Вестник РУДН.** – 2007. – № 5. – С. 122-126.
15. Ка
раяниди Л.К., Сакварелидзе Н., Апресян С.В., Арутюнян А.С. Влияние антибиотикотерапии урогенитальной инфекции во время беременности на биоценоз генитального тракта. // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство». – 2007. – С. 550-551.
16. Ап
ресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. // Учебное пособие. Москва РУДН. – 2008. – 302 С.
17. Ры
машевский А.Н., Терехина Л.А., Красникова Н.А., Юдина Е.Д., Апресян С.В., Оганесян А.К., Хамоева Ю.А. Особенности течения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от стадии инфекционного процесса. // **Вестник РУДН.** – 2008. – № 5. – С. 84-89.
18. Ор
азмурадов А.А., Апресян С.В. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы.// М.: Медиабюро «StatusPraesens». - Информационное письмо для практикующих врачей. – 2009. – 32 с.
19. Ап
ресян С.В. Ранние сроки беременности - основной этап формирования

- ребенка. // Москва. – VIII Московская ассамблея «Здоровье столицы». – 2009. – С. 241.
20. Самойлов А.С., Костин И.Н., Апресян С.В., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А., Лебедева М.Г., Сохова З.М. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с гестозом. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2009. – № 5. – С. 25-29.
 21. Апресян С.В. Даешь кислород. Анемия во время беременности: есть над чем задуматься. // Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2009. – № 1(пилотный). – С. 33-39.
 22. Оразмурадов А.А., Союнов М.А., Шмельков А.В., Старцева Н.М., Князев С.А., Апресян С.В., Голикова Т.П., Ермолова Н.П. Течение беременности при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (анемии, пиелонефрите, артериальной гипертензии). // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2009. – № 5. – С. 169-174.
 23. Кузенкова Т.В., Горгидзе А.О., Злотовратская Т.В., Старцева Н.М., Апресян С.В., Рябцев К.М. Особенности ранних сроков гестации у беременных с сахарным диабетом. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2009. – № 6. – С. 162-169.
 24. Апресян С.В., Арутюнян А.С., Крижановская А.Н., Тамаркин М.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с анемией. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2009. – № 7. – С. 379-387.
 25. Апресян С.В., Виноградская Ю.Б., Васина О.Н., Макаева Д.А., Буренкова И.А. Характеристика морфофункционального состояния тромбоцитов при физиологической беременности и угрозе ее прерывания в 1 триместре. // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России. Материалы всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. – 2010. – Белгород. – С. 10-13.
 26. Апресян С.В., Виноградская Ю.Б., Васина О.Н., Макаева Д.А., Буренкова И.А. Характеристика морфофункционального состояния лимфоцитов при физиологической беременности и угрозе ее прерывания в 1 триместре. // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России. Материалы всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. – 2010. – Белгород. – С. 13-16.
 27. Апресян С.В., Виноградская Ю.Б., Васина О.Н., Макаева Д.А., Буренкова И.А. Морфофункциональное состояния лимфоцитов и тромбоцитов периферической крови практически здоровых женщин фертильного

- возраста. // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России. Материалы всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. – 2010. – Белгород. – С. 99-101.
28. Оленев А.С., Леонидзе Л.Д., Апресян С.В., Плаксина Н.Д. Оптимизация лечения послеродовых акушерских кровотечений. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2010. – № 5. – С. 90-95.
 29. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Апресян С.В., Чотчаева А. И. Сахарный диабет и беременность: грани перинатальных проблем. Часть I. // **Доктор.РУ Научно-практический медицинский журнал** № 7 (58) – 2010. – Часть 1. Гинекология. – С. 30-34.
 30. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Апресян С.В., Чотчаева А.И., Тулупова М.С. Сахарный диабет и беременность. Диагностика и компенсация заболевания - ключ к успеху. Часть II. // **Доктор.РУ Научно-практический медицинский журнал** № 9 (68) – 2010. – Часть 1. Гинекология. – С. 65-70.
 31. Оразмурадов А.А., Карпова Е.В., Литвиненко И.А., Апресян С.В., Шакылычева-Команец Е.О., Заякин В.А., Крюкова Е.Н., Андреева Ю.А. Безопасность антигипертензивных препаратов при беременности. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2010. – № 6. – С. 205-210.
 32. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Апресян С.В. Эффективность коррекции дисбиоза влагалища в I триместре беременности. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2010. – № 3. – С. 38-41.
 33. Оразмурадов А.А., Болтовская М.Н., Шмельков А.В., Апресян С.В., Назимова С.В., Терентьева С.Л. Негативное влияние хронического пиелонефрита на процесс гестации. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2011. – № 5. – С.14-17.
 34. Оразмурадов А.А., Болтовская М.Н., Шмельков А.В., Степанова И.И., Апресян С.В., Князев С.А. Функциональные особенности экстраэмбриональных структур у женщин с хронической артериальной гипертензией. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2011. – № 6. – С. 24-28.
 35. Колесникова О.М., Оразмурадов А.А., Князев С.А., Апресян С.В., Кузнецова О.А., Лебедева М.Г., Смирнова Т.В. Синдром плацентарной недостаточности у первородящих после хирургического и медикаментозного абортов. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2012. – № 5. – С. 32-35.
 36. Паенди О.Л., Оразмурадов А.А., Князев С.А., Апресян С.В., Шешко П.Л., Дмитриева Е.В., Ермолова Н.П. Особенности течения беременности при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (анемия, пиелонефрит,

артериальная гипертензия). // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2012. – № 5. – С. 515-524.

Гестационные осложнения и пути их профилактики у женщин с экстрагенитальными заболеваниями

Апресян Сергей Владиславович

Работа посвящается обоснованию стратегии и тактики родовспоможения при экстрагенитальных заболеваниях женщин. Целью является снижение материнской, перинатальной смертности и заболеваемости. Определены основные звенья патогенеза плацентарной недостаточности при экстрагенитальных заболеваниях и выявлена значимость каждого из них для различных болезней и их сочетаний. Впервые разработан метод спектрометрии ЯМР для определения характерных изменений аминокислот и других ее метаболитов при экстрагенитальных заболеваниях в двух вариантах: с подавлением и без подавления воды. Выявлена корреляционная зависимость между основными метаболомическими параметрами и другими системными изменениями гомеостаза при экстрагенитальных заболеваниях. Впервые представлены сведения о метаболоме организма беременной женщины, страдающей различными экстрагенитальными заболеваниями, их взаимосвязи и взаимообусловленности с протеомными нарушениями и системными изменениями гемодинамики, гемостаза, микроценоза. Выявлена однонаправленность изменений развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода при всех используемых методах исследования.

Gestational complications and methods of their prevention in women with extragenital diseases

Apresyan Sergey Vyacheslavovich

The work is devoted to the substantiation of obstetrics strategy and tactics of the women with extragenital diseases. The aim is reduction of maternal, perinatal mortality and morbidity. The principal links of pathogenesis placental insufficiency with extragenital diseases are identified and the significance of each of them for different diseases and their combinations is revealed. For the first time is worked out method of spectrometry NMR for the detection of typical amino acid changes and its other metabolites in case of extragenital diseases in two variants: with suppression of water and without it. Correlation dependence between principal metabolic dates and other systemic changes of homeostasis with extragenital diseases was revealed. For the first time the information about the metabolome of pregnant woman organism suffering from different extragenital diseases, their interrelation and interdependence with proteome abnormalities and systemic changes of haemodynamics, hemostasis,

microcenosis is presented. The unidirectionality of changes of placental insufficiency development and fetus grows delay in case of all used study methods are revealed.