

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

НИКИФОРОВА Надежда Владимировна

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Керимкулова Надежда Вячеславовна

Иваново – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как междисциплинарная проблема	12
1.2. Современные представления о строении соединительной ткани	19
1.3. Роль магния в метаболизме соединительной ткани. Значение магния при беременности	22
1.4. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерстве и гинекологии	24
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Дизайн исследования	28
2.2. Клинические методы исследования	29
2.3. Биохимические методы исследования	31
2.4. Морфологические и иммуногистохимические методы исследования последов	33
2.5. Методы статистического анализа полученных данных	38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин	39
3.2. Особенности обмена магния и содержания оксипролина в сыворотке крови у беременных исследуемых групп	51
3.2.1. Особенности содержания магния в сыворотке крови и эритроцитах	51
3.2.2. Особенности содержания оксипролина в сыворотке крови у беременных исследуемых групп	54

Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕДОВ РОДИЛЬНИЦ ИССЛЕДОВАННЫХ ГРУПП	57
Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ	81
5.1. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани и их клиническая значимость в ее диагностике у беременных	81
5.2. Кластеры корреляций изучаемых клинических и лабораторных показателей	87
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	91
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Охрана материнства и детства является одним из ведущих направлений современного здравоохранения. В настоящее время у акушеров-гинекологов не вызывает сомнения значимость проблем, связанных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), которая представляет собой синдром нарушения формирования соединительной ткани (СТ) в эмбриональном, фетальном и постнатальном периодах [44, 84, 146]. Повышенный интерес к данной уникальной онтогенетической аномалии определяется ее высокой распространенностью среди населения (26 до 80%), клиническим полиморфизмом [44, 84, 103, 105] и широким спектром неблагоприятных перинатальных исходов [29, 49, 51, 53, 72, 74, 97, 114].

Одним из основных регуляторов образования СТ является магний. В последнее время нарушению обмена данного элемента как предрасполагающему фактору развития различных заболеваний и состояний, включая ДСТ, уделяется особое внимание. Дефицит магния ассоциирован с различными осложнениями беременности и родов: невынашиванием и недонашиванием беременности, артериальной гипертензией беременных, симфизиопатией, гестационным диабетом и метаболическим синдромом в послеродовом периоде [25, 50, 64, 76, 85, 87, 106].

В то же время непосредственно недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) отрицательно влияет на течение беременности, осложняя ее прерыванием на различных сроках, преэклампсией, плацентарной недостаточностью (ПН) и хронической внутриутробной гипоксией плода, задержкой роста плода (ЗРП), несвоевременным излитием околоплодных вод, несостоятельностью рубца на матке, послеродовыми кровотечениями [2, 14, 29, 48, 51, 53, 72, 74, 109, 114].

В настоящее время в литературе отсутствуют четкие критерии диагностики НДСТ у беременных, а также единые подходы к обследованию и ведению данного контингента. Очевидно, что недооценка значимости проявлений НДСТ может способствовать несвоевременности профилактических мероприятий, что повлечет увеличение числа неблагоприятных исходов беременности.

Степень разработанности темы

В последние десятилетия отмечается увеличение числа исследований, посвящённых патологии СТ при ряде гинекологических заболеваний и состояний в акушерстве. Вопросы акушерских и перинатальных исходов у пациенток с наследственными нарушениями СТ рассматривались ведущими учеными: Т. А. Демура, Н. Е. Кан, М. И., Кесовой, О. А. Громовой, О. В. Козиновой, А. Д. Макацария, А. И. Мартыновым, М. А. Перекальской, Г. Т. Сухих, Е. Г. Кудиновой, А. Г. Ящук и др. В литературе достаточно широко освещены особенности течения беременности и родов при отдельно взятых проявлениях ДСТ [8, 26, 42, 98]. Однако в доступных источниках отсутствуют данные о взаимосвязи внешних и висцеральных проявлений НДСТ между собой и с осложнениями гестационного процесса.

Проблема соединительнотканной дисплазии находится в центре внимания многих специалистов, но несмотря на это, до сих пор отсутствуют единые подходы к диагностике и классификации ДСТ, данные о ее распространенности варьируют в широких пределах. Диагностике соединительнотканной дисплазии посвящены труды Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой, Э. В. Земцовского, В. М. Яковлева, А. И. Мартынова, Г. И. Нечаевой, И. А. Викторовой, Т. Ю. Смольновой, В. В. Чемоданова и др. Вопросы раннего выявления данного состояния до сих пор являются дискуссионными, до конца не согласовано минимальное количество признаков, необходимых для диагностики НДСТ.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению содержания магния у беременных с НДСТ, осуществляется разработка критериев, которые бы позволили оценивать процессы обмена в СТ, осуществлять раннюю диагностику НДСТ и прогнозировать возможные осложнения беременности [22, 25, 53, 65, 87, 119, 120, 130, 131].

Следовательно, всестороннее изучение взаимосвязей между проявлениями ДСТ, осложнениями беременности, родов, биохимическими параметрами и морфологическими особенностями плаценты представляет собой весьма перспективное направление исследований.

Цель исследования – уточнить критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных и определить значимость клинико-лабораторных показателей для прогнозирования осложнений беременности и ее исходов.

Задачи научного исследования

1. Установить особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
2. Уточнить критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных на основании использования математической модели.
3. Определить особенности биохимических параметров крови: уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах, свободного оксипролина в сыворотке крови у беременных с соединительнотканной дисплазией.
4. Выявить структурные и функциональные особенности последов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании изучения морфологии органов и экспрессии коллагенов III, IV типа и металлопротеиназы-9 в плодовых сосудах и структурах органа.

Научная новизна исследования

В результате проведенного математического анализа определена взаимосвязь между отдельными проявлениями дисплазии соединительной ткани, лабораторными данными и гестационными осложнениями у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Впервые предложен алгоритм диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных с учетом ранжирования значимости проявлений соединительнотканной дисплазии, включающий 16 высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга, представленных фенотипическими (фены) и висцеральными маркерами: гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты в дентине, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторная дистония, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы.

Впервые установлено, что выявленное снижение уровня магния в эритроцитах в I триместре у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани может служить прогностическим критерием возникновения ретрохориальных гематом и артериальной гипертензии, вызванной беременностью. Повышение содержания оксипролина в сыворотке крови у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в III триместре выше 3,42 нг/мл позволяет прогнозировать возникновение преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

В последах родильниц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани впервые выявлены структурные особенности, проявляющиеся на органном уровне гиперплазией органа, на тканевом уровне – диссоциированным нарушением созревания ворсинчатого хориона, аномалией развития и формирования артерий и вен пуповины, сосудов плодовой части последа

и стволовых ворсин. Незавершенное ремоделирование эндометриальных сегментов маточных артерий у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является одной из причин нарушений материнского и плацентарного кровотока в виде отслойки материнской части последа и плодового кровообращения с формированием псевдоинфарктов.

Впервые доказано, что увеличение экспрессии металлопротеиназы-9 в структурных компонентах сосудов пуповины, строме и эпителии терминальных ворсин наряду с количественным снижением коллагена III и IV типов в сосудах артериального, венозного русла пуповины и стволовых ворсин способствуют формированию органических и тканевых структурных изменений в последе с аномалиями формирования сосудов плодового русла и нарушениями дифференцировки и созревания ворсинчатого хориона.

Теоретическая и практическая значимость

Определена роль различных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани как предикторов осложнений гестационного процесса.

Разработан и предложен способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных путем выявления не менее 2 из 16 высокоинформативных признаков (патент на изобретение № 2539996 от 11.12.2014 «Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных»).

Разработан и предложен в клиническую практику новый способ раннего прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании определения содержания магния в эритроцитах (патент на изобретение № 2461833 от 20.09.2012 «Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани»).

Положения, выносимые на защиту

1. Женщины с недифференцированной дисплазией соединительной ткани относятся к группе риска развития акушерских осложнений, отдельные проявления соединительнотканной дисплазии у данной категории беременных служат предикторами осложнений гестационного процесса.
2. При выявлении двух и более признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани из 16 высокоинформативных маркеров 1-го и 2-го рангов, таких как: гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты в дентине, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторная дистония, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы, прогнозируется наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных.
3. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных сопровождается снижением содержания магния в эритроцитах, что служит прогностическим критерием возникновения ретрохориальных гематом у беременных на ранних сроках и артериальной гипертензии, вызванной беременностью, без значительной протеинурии.
4. Повышение в III триместре содержания оксипролина в сыворотке крови выше 3,42 нг/мл у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволяет прогнозировать развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.
5. Морфологические и функциональные изменения в последах у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани обусловлены повышением экспрессии металлопротеиназы-9 и количественным снижением коллагенов III и IV типов в сосудах и строме ворсин.

Апробация диссертации

Основные результаты исследований по теме диссертации были доложены на межкафедральной междисциплинарной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины. Диспластикоассоциированные заболевания и патологические состояния» (Иваново, 2009), итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию академии, «Неделя науки – 2010» в рамках областного фестиваля «Молодая наука – развитию Ивановской области» (Иваново, 2010), Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2012), Международной научной конференции «Современная медицина и фармацевтика: теория, практика, эксперименты» (Москва, 2015), Международной научной конференции «Клиническая медицина – 2015» (Москва, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций.

Внедрение результатов в практику

Разработанный новый способ раннего прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании определения содержания магния в эритроцитах (патент № 2461833 от 20.09.2012 «Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани») находится на стадии

пострегистрационных испытаний в ОБУЗ «Родильный дом № 1» и ОБУЗ «Родильный дом № 4» г. Иваново.

Предложенный новый способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных путем выявления не менее двух из 16 высокоинформативных признаков (патент № 2539996 от 11.12.2014 «Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных») находится на стадии пострегистрационных испытаний в ОБУЗ «Родильный дом № 1» и ОБУЗ «Родильный дом № 4» г. Иваново.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 147 отечественных и 51 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 18 рисунками.

Личный вклад автора

Формирование рабочей гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ литературных данных по теме, определение темы исследования, сбор, обработка и статистический анализ материала, написание диссертации выполнены лично автором.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как междисциплинарная проблема

В последние десятилетия в литературе представлены исследования в различных областях медицинской науки и практики, посвящённые проблеме ДСТ [105]. СТ уникальна. Морфофункциональные особенности СТ формируют основу для возникновения широкого спектра ее аномалий и патологических состояний, причиной развития которых наряду с генными дефектами являются разнообразные повреждающие факторы внешней среды [99, 135].

В последние годы классического течения заболеваний претерпевает некоторые изменения, одной из причин которых многие специалисты считают ДСТ. R. Beighton [153] был предложен термин «дисплазия», означающий «отклонение в формировании». Сегодня понятие «дисплазия соединительной ткани» характеризует нарушение строения СТ, сопровождающееся снижением содержания коллагенов и других ее компонентов или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ органов и систем. Следствием этого являются различные морфофункциональные изменения, приводящие к патологическим состояниям и заболеваниям с прогрессивным течением [44, 112, 135, 160, 163, 165].

Наследственные нарушения структуры и функции СТ разделяют на дифференцированные и недифференцированные [3, 22, 24, 30, 39–41, 82, 83]. Сложность выявления ДСТ обусловлена отсутствием единых подходов к диагностике. Не определено место ДСТ в МКБ-10. Отдельные проявления и синдромы располагаются в различных классах и рубриках МКБ-10. В базе данных наследственных болезней человека On-line Mendelian Inheritance In Man (OMIM) имеется страница наследственных заболеваний СТ. В настоящее время определено более 100 диспластических синдромов с известными

генетическими дефектами. Среди них встречаются как редкие нозологические формы (синдром Стиклера, Ларсена, болезнь Ульриха и др.), так и достаточно распространенные и изученные (синдром Марфана, Элерса – Данло, синдром первичного пролапса митрального клапана (ПМК), синдром гипермобильности суставов) [154, 171, 173, 175, 177, 184, 187, 191]. Многие из указанных синдромов выявляются на основании четких критериев, описанных в международных рекомендациях: Берлинская нозология, Гентские критерии (синдром Марфана, марфаноподобная внешность, MASS-синдром), Вильфраншские критерии (синдром Элерса – Данло), Брайтонские критерии (синдром гипермобильности суставов) и др. Однако эти рекомендации не учитывают серию промежуточных состояний, которые сегодня объединены в понятие НДСТ. По мнению В. М. Яковлева [145, 146], НДСТ представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний и состояний, которая характеризуется большим набором фенотипических симптомов, обусловленных различной степенью нарушений строения и функции СТ и связанных с ними осложнениями, возникающими в процессе развития организма. Э. В. Земцовский полагает [3, 30, 39–41, 82, 83], что данное определение является неясным ввиду отсутствия в нем четких диагностических критериев. Поэтому исследователи пользуются для диагностики НДСТ количественными критериями. Г. И. Нечаева и др. [19, 35, 84] предложили другой подход: для каждого признака ДСТ определен диагностический вес, условно рассчитанный в баллах. Однако при данном подходе часть ДСТ не диагностируется, в других случаях возможна ее гипердиагностика.

В последние годы отечественными учеными были предложены следующие пути решения вопросов диагностики НДСТ [3, 30, 39–41, 82, 83]. Во-первых, необходимо обратиться к мировому опыту изучения наследственных расстройств соединительной ткани, взяв за основу подходы, предложенные международными рекомендациями. Во-вторых, из сотни известных стигм дизэмбриогенеза при выборе критериев диагностики диспластических син-

дромов и фенотипов нужно использовать те, которые включены в упомянутые рекомендации. В-третьих, для оценки вовлечения той или иной системы необходимо использовать малые критерии дисплазии, сохранив те же количественные критерии, которые используются при диагностике моногенных наследственных расстройств соединительной ткани. И наконец, следует отдавать предпочтение диагностике синдромов, включенных в ОМІМ и имеющих известные генетические локусы.

Проблема ДСТ в последнее время находится в центре внимания многих специалистов в связи с высокой частотой выявления лиц с данной патологией. Распространенность синдрома ДСТ среди населения варьирует от 26 до 80% [3, 4, 19, 48, 51, 103, 118].

Причинами морфофункциональных изменений СТ могут быть различные неблагоприятные факторы внешней среды: ухудшение экологической обстановки, несбалансированное питание, стресс [48, 49, 51, 72, 135]. Имеются сведения о роли нарушения обмена магния, цинка и меди в формировании ДСТ. Они являются кофакторами ферментов, участвующих в ремоделировании компонентов СТ, поэтому дефицит этих элементов может приводить к НДСТ. Магний участвует в фосфорно-кальциевом обмене, моделирует процессы нервно-мышечной передачи и через гипоталамус оказывает влияние на образование коллагена. Подтвержден дефицит магния при первичном ПМК [24, 94, 105].

В настоящее время имеется несколько подходов к классификации ДСТ. Одна из них разделяет наследственные заболевания СТ на две группы в зависимости от компонентов СТ, обмен которых обусловлен нарушением синтеза и распада волокнистых структур либо основного вещества СТ [44].

Другая классификация также выделяет две группы патологии СТ – дифференцированные и недифференцированные ДСТ. К первой группе относят нозологии с известным типом наследования и четко определенную клиническую картину: синдром Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез

и др. Во вторую группу включены НДСТ, которые представляют собой самостоятельный синдром ДСТ полигенно-мультифакторной природы с различными внешними и висцеральными признаками [3, 30, 39–41, 44].

Известен синдромальный подход к классификации ДСТ [82, 83, 105]. Основными синдромами являются: синдром неврологических нарушений; астенический; клапанный (пролапс клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов); торакодиафрагмальный (деформация грудной клетки, позвоночника); аритмический синдром (нарушения ритма, атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокада); синдром внезапной смерти (обусловленный клапанным, сосудистым или аритмическим синдромом); бронхолёгочный синдром; синдром иммунологических нарушений; висцеральный синдром; синдром патологии органов зрения; геморрагические гепатомезенхимальные дисплазии; синдром гипермобильности суставов; нарушения психической сферы. Т. И. Кадурина [44] выделяет MASS-фенотип, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы. Синдромальный подход позволяет рассматривать НДСТ и ДСТ-ассоциированную патологию как единый процесс [3, 24, 30, 39–41, 44, 82, 83, 135].

Отсутствие единого понятийного аппарата и применение таких терминов, как «соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом», «синдром мезенхимальной недостаточности», «малые формы дисплазии», «легкая генерализованная патология», «синдром соединительнотканной дисплазии», «генерализованная ДСТ, включающая MASS-фенотип», свидетельствует о несовершенстве классификационных и диагностических подходов. М. J. Glesby и R. E. Pyeritz был предложен акроним «MASS-фенотип» по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [170]. НДСТ характеризуется высокой распространенностью в популяции. Кроме того, НДСТ отличает прогрессивность течения, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность [24, 30, 44, 135].

В настоящее время существует несколько подходов к диагностике и оценке степени выраженности НДСТ. Для проведения скрининг-диагностики

ДСТ может быть использована схема Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашевым [78]. В соответствии с этой схемой у пациента осуществляется поиск основных и второстепенных признаков ДСТ, причем степень выраженности ДСТ зависит от различных сочетаний этих проявлений. К основным признакам относят плоскостопие, расширенные вены, готическое небо, синдром генерализованной гипермобильности суставов, патологию органов зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, увеличенную растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы. Второстепенными признаками являются аномалии ушных раковин и зубов, боли в суставах, вывихи и подвывихи суставов и др.

А. И. Мартынов [72] предложили определять наиболее важные признаки ДСТ: астеническая конституция, повышенная растяжимость кожи, миопия, воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, признак запястья, признак большого пальца, продольное и поперечное плоскостопие, синдром гипермобильности суставов. Т. Ю. Смольнова и Л. В. Адамян [113] считают возможным разделить весь спектр многообразных проявлений дисплазии на малые, большие и тяжелые с учетом морфотипических критериев.

Общепризнанной в современной литературе является концепция различной значимости признаков дисморфогенеза, с учетом которой разработаны диагностические таблицы ДСТ с оценкой внешних, висцеральных и биохимических параметров [3, 22, 30, 39–41, 44, 135].

Для диагностики ДСТ используется клинико-генеалогический метод, результаты клинического, биохимического и молекулярно-генетического исследования. Хотя изучение клинических проявлений занимает ведущее место в диагностике, ее четкие критерии ДСТ отсутствуют [105, 116]. Внешние проявления ДСТ, или стигмы дизэмбриогенеза, легко определяются и включают в себя особенности конституции, кожные изменения и проявления со стороны опорно-двигательного аппарата. Исследования последних лет указывают на наличие прямой связи между количеством внешних и висцеральных маркеров [3, 6, 17, 19, 30, 36, 39–41, 44, 135, 146].

Внешние изменения кожи проявляются ее гиперэластичностью, ранимостью, наличием стрий, келоидных рубцов, выраженной подкожной венозной сетью, нарушениями пигментации [3, 19, 30, 36, 39–41, 44, 72, 135].

К изменениям опорно-двигательного аппарата относятся: нарушения осанки, сколиоз, деформации грудной клетки, арахнодактилия, плоскостопие, астеническое телосложение и др. У пациентов с ДСТ отмечается слабость связочного аппарата, клинически выражающаяся гипермобильностью суставов [3, 19, 30, 36, 39–41, 44, 72, 1345].

У пациентов с НДСТ часто выявляются «малые аномалии развития» (МАР), или «дисморфии». К наиболее часто встречающимся МАР при ДСТ относятся: широкая переносица, гипер- и гипотелоризм, голубые склеры, эпикант, высокое небо, неправильный рост зубов, диастема и др. Диагностическое значение имеет наличие шести и более МАР [44, 135]. К ДСТ-ассоциированным изменениям органа зрения относятся: миопия, гиперметропия, эпикант, дислокация хрусталика, отслойка сетчатки, дегенеративные изменения на глазном дне, увеличение длины глазного яблока, плоская роговица, голубые склеры, косоглазие [44].

В классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов выделен синдром ДСТ сердца. Проявлениями данного синдрома являются: пролапсы клапанов сердца, аномально расположенные хорды левого желудочка, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы [3, 30, 39–41, 82, 83, 99]. Клинически МАРС характеризуется наличием вегетативного, сосудистого, геморрагического и психопатического синдромов. Особенное внимание уделяется аритмическому синдрому, который может приводить к фатальным последствиям [11, 19, 20, 21, 44, 84, 92, 95, 143, 144].

Бронхолегочные поражения при ДСТ приводят к формированию прогрессирующей и буллезной эмфиземы, поликистоза и гипоплазии легких, спонтанного пневмоторакса, бронхоэктазов [3, 19, 30, 39–41, 44, 72, 135].

Желудочно-кишечный тракт также вовлекается в патологический процесс, патогномоничными для ДСТ считаются аномалии желчного пузыря и рефлюксы [3, 19, 30, 39–41, 44, 72, 135].

Патология мочевыделительной системы при ДСТ представлена нефроптозом, аномалиями развития почек и мочевыводящих путей [3, 19, 30, 39–41, 44, 72, 128, 135].

При НДСТ высока частота варикоза периферических вен [3, 19, 30, 39–41, 44, 47, 52, 72, 86, 135, 139]. Система гемостаза также претерпевает изменения при соединительнотканых дисплазиях. Эти нарушения проявляются в виде патологии сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев [10, 28, 44, 58, 59, 70, 73, 74, 117, 124, 125, 147, 168, 169, 172, 194].

Для пациенток с ДСТ характерно развитие иммунопатологического синдрома, проявляющегося, в частности, иммунодефицитом [44, 98, 145].

Психопатологический синдром у лиц с соединительнотканной дисплазией представлен энурезом, дефектами речи, вегетососудистой дистонией (ВСД), повышенной ситуационной тревожностью, эмоциональной лабильностью [12, 35, 38, 44, 53, 69].

Для ДСТ характерны полиорганность и полисистемность патологии. Важное значение в диагностике ДСТ имеют биохимические исследования, которые позволяют определить скорость катаболизма СТ. Высокое прогностическое значение имеет определение уровня оксипролина в различных биологических жидкостях [52, 44, 66, 67, 91, 119, 131, 137]. По данным Т. И. Кадуриной [44], повышение уровня оксипролина в суточной моче и крови коррелирует со степенью выраженности изучаемой патологии.

Таким образом, неоднозначность клинической картины при НДСТ, отсутствие единых алгоритмов диагностики и противоречивые представления о патогенезе данной патологии диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы.

1.2. Современные представления о строении соединительной ткани

СТ занимает особое место в организме и представлена во всех органах и тканях, составляя более половины массы тела [33, 44, 108, 135, 136].

СТ многофункциональна. Клеточный состав СТ разнообразен, хорошо развито межклеточное вещество, состоящее из трех видов волокон и основного вещества [3, 30, 3–41, 44, 155, 156, 158].

СТ характеризуется многообразием. Такое строение позволяет понять многообразие ее функций в организме: механической (опорной), трофической, пластической (репаративной) и защитной. Опорная функция обусловлена тем, что СТ составляет скелет, наружные покровы и интерстиций всех органов и тканей. Основу механической функции определяют прочные коллагеновые волокна, концентрация, плотность упаковки и архитектоника которых обеспечивают устойчивость к напряжению. Важное значение для поддержания гомеостаза имеет трофическая (метаболическая) функция, осуществляемая в первую очередь клеточными элементами и протеогликанами. Защитную (барьерную) функцию выполняют, с одной стороны, кожные покровы, серозные оболочки и капсулы внутренних органов, а с другой – многочисленные клетки СТ: макрофаги, лимфоциты и плазмоциты, осуществляющие иммунологическую защиту организма. И наконец, репаративная функция состоит в ликвидации дефектов СТ, возникающих в результате травмы, воспаления и нарушения циркуляции. Взаимодействуя между собой, все компоненты СТ обеспечивают структурную целостность тканей [44, 72, 110, 159].

Таким образом, СТ представляет собой единую функциональную систему организма, поэтому любое нарушение в ней приводит к изменению функциональной активности СТ в целом [44, 72, 110, 135].

Главной клеточной формой являются фибробласты, которые вырабатывают и секретируют проколлаген, проэластин, гликозаминогликаны, липиды, простагландины, циклические нуклеотиды. Морфологически различают

фибробласты, способные к делению и активно синтезирующие белки, и малоактивные клетки – фиброциты, потерявшие способность к делению. Выявлены антигенные, метаболические и функциональные особенности фибробластов различной органной локализации [44, 135].

СТ богата макрофагами-гистиоцитами, относящимися к системе мононуклеарных фагоцитов и выполняющими защитную функцию. Макрофаги активно участвуют в воспалительных и иммунных реакциях, а также являются источниками целого ряда факторов-регуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки. В СТ присутствуют тучные клетки, которые содержат гепарин, гистамин и другие биологически активные вещества, а также жировые, пигментные, плазматические клетки и различные виды лейкоцитов [22, 24, 44, 135, 192].

Другим компонентом СТ является внеклеточная матрица, которая состоит из протеогликанов, коллагенов и эластина. Посредством матрицы осуществляется миграция клеток и взаимодействие их друг с другом [24, 32, 44, 135].

Обмен белков внеклеточного матрикса играет важную роль в морфогенезе СТ. В процессе протеолиза участвуют две группы Zn^{2+} -связывающих металлопротеиназ, которые принимают участие в процессах протеолиза – матриксные (ММР) и дизинтегрин-подобные (ADAMTS) металлопротеиназы. ММР играют важную роль в ремоделировании СТ в процессе эмбрио- и органогенеза, участвуют в регенерации, воспалительных реакциях, новообразовании сосудов, опухолевой инвазии, регулируют активность факторов роста. Активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами, кодируемыми генами TIMP1-TIMP4 [24, 44, 150, 175].

Важным элементом внеклеточной матрицы являются коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна. Синтез коллагена происходит в фибробластах и в гладкомышечных клетках [24, 44, 110, 175].

Коллагеновые волокна поддерживают структурную целостность СТ, участвуют в процессе роста и развития организма и межклеточных взаимодей-

ствиях [24, 44, 110, 175, 178, 180]. Известно более 20 коллагенов различных видов. Коллагены I, II и III типов являются мажорными.

В коже, сухожилиях, костях, хрящах, шрамах присутствует коллаген I типа (гены COL1A1, COL1A2). Коллаген II типа (ген COL2A1) формирует хрящ. Ретикулярные волокна содержат коллаген III типа (COL3) (ген COL3A1), который поддерживает внеклеточный матрикс. COL4 входит в состав базальных мембран (гены COL4A1, COL4A2, COL4A3 и др.). Коллаген V типа участвует в образовании стенки сосудов [24, 44, 105].

Структурным компонентом коллагенов является оксипролин, который участвует в образовании ковалентных связей. Именно он служит местом присоединения углеводных остатков. Присутствие глицина необходимо для образования тройной спирали. В формировании триплекса необходимо участие не менее ста пролиновых и ста 4-гидроксипролиновых остатков [44].

Физиологическое течение процессов онтогенеза обусловлено определенным соотношением различных фракций коллагенов. Коллагеновые болезни возникают вследствие генетических дефектов, влияющих на формирование коллагеновых макромолекул.

Успехи молекулярной биологии предоставили возможность выделить три уровня механизмов развития ДСТ, в частности, генный, белково-ферментативный и наноуровень [105].

Коллаген – основной белок матрицы СТ. Ремоделирование коллагеновых волокон происходит при участии ММП, которые расщепляют компоненты внеклеточного матрикса. Активные центры данных ферментов содержат четыре Ca^{2+} и два Zn^{2+} иона [22, 24, 44, 101, 140, 183, 185, 186].

Одной из причин нарушения процессов метаболизма СТ, а также осложнений беременности и родов у женщин с НДСТ является дефицит магния. Ионы магния являются не только компонентом основного вещества СТ, но и участвуют в регуляции метаболизма. Считается, что в условиях недостаточности магния нарушается продукция коллагена фибробластами [22, 24, 44, 148, 161, 162, 164, 172, 182].

Следовательно, любое нарушение в этой тонко настроенной системе может привести к структурно-функциональным изменениям в СТ и к развитию ДСТ.

1.3. Роль магния в метаболизме соединительной ткани.

Значение магния при беременности

Магний участвует в различных биохимических процессах, таких как стабилизация ДНК, нервно-мышечная передача и терморегуляция. Данный элемент играет немаловажную роль в поддержании целостности структуры СТ. Предполагают, что ионы магния стабилизируют транспортную и ядерную РНК. Дефицит магния приводит к снижению белкового синтеза, дестабилизации и диссоциации РНК. Считается, что в СТ по аналогии с белковым синтезом также замедляется синтез таких компонентов, как протеогликаны, глюкозаминогликаны, гликопротеины, коллагены и эластин. Замедление синтеза структурных молекул, необходимых для восстановления СТ, сопровождается торможением процессов регенерации и снижением механических характеристик ткани [22, 24].

Дефицит магния, вероятно, повышает активность ММП, в том числе коллагеназ, расщепляющих структурные компоненты внеклеточного матрикса в ускоряющемся режиме, в первую очередь коллаген. Иммуногистохимически подтверждено повышение содержания и активности МПП при снижении концентрации коллагена и протеогликанов на 30–50% в структурах внеклеточного матрикса. Предполагают, что ММП 9-го типа, кроме непосредственного участия в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса за счет расщепления коллагена, усиливает инвазию лейкоцитов, т. е. инициирует развитие воспаления [24].

Ионы магния ингибируют трансклутаминазу и медьзависимую лизилоксидазу, ферменты, формирующие поперечные сшивки, объединяющие в

целое волокно цепи эластина и коллагена. Дефицит ионов магния, наряду с гиперактивностью ММП, приводят к активизации поперечной сшивки коллагенов и эластинов, следовательно, к грануляризации СТ. При дефиците магния в СТ замедляется синтез белков, повышается активность ММП, что сопровождается диспропорцией синтеза и деструкции коллагеновых волокон в сторону увеличения последнего. Формируется прогрессирующая деградация СТ [22, 24, 44].

В последнее время все большее значение придается изучению обмена магния при беременности, когда потребность в нем возрастает в несколько раз. Это связано с увеличением массы матки, молочных желез, объема циркулирующей крови, гиперэстрогенией и повышением содержания альдостерона [23, 24, 85, 76].

Поступление магния в организм женщины в достаточном количестве обеспечивает благоприятное течение беременности и родов [16, 23, 24, 31, 86, 106, 123, 134]. Плацента характеризуется самым высоким содержанием магния. В ней происходит синтез более 150 белков и гормонов, большинство из которых магнийзависимые. Беременность можно рассматривать как физиологическую модель гипوماгнемии, поскольку в этот период потребность организма в магнии нередко превышает его поступление [22–24].

Недостаток данного макроэлемента во время беременности негативно сказывается на ее течении, при этом происходит нарушение процессов имплантации и плацентации, кальцификация плаценты, длительная угроза прерывания, преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), аномалии сократительной деятельности матки, ЗРП, симфизиопатия, преэклампсия и эклампсия, судороги икроножных мышц [22–24, 76, 87–89, 104, 106, 107, 134].

Таким образом, ионы магния имеют важное значение для метаболизма СТ и поддержания нормального течения беременности.

1.4. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерстве и гинекологии

НДСТ в акушерстве и гинекологии часто ассоциирована с развитием неотложных ситуаций, что определяет актуальность изучения данной проблемы [2, 5, 14, 15, 25, 29, 32, 33, 42, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 57, 68, 72, 81, 114, 115, 118, 127, 157, 196].

Существуют исследования о том, что ДСТ участвует в формировании женского бесплодия [1]. У молодых женщин с НДСТ часто выявляются варикозное расширение вен малого таза, пролапс гениталий, различные формы нарушения мочеиспускания [189].

В литературе встречаются в основном данные о пролапсе митрального клапана (ПМК) у беременных. Широкая распространенность ПМК и тяжесть осложнений (внезапная смерть, аритмия, тромбоэмболия и др.) обуславливает повышенный интерес к его изучению [7–9, 18, 53, 71, 151, 152, 166, 179, 181]. Чаше ПМК отличается благоприятным течением, однако в ряде случаев имеет ряд потенциально опасных осложнений. В частности, описаны случаи развития сердечной недостаточности, аритмии, отека легких у беременных с ПМК [3, 30, 39–41, 45, 53, 64, 72, 92, 100, 126, 129, 149]. И беременность, и ПМК являются факторами риска формирования тромбоэмболических осложнений. Источником образования тромбов служат анатомически измененные створки клапана, а также нарушения в системе гемостаза, характерные для ДСТ [138, 142].

Менее изученным и довольно противоречивым является вопрос об особенностях течения беременности и родов у женщин с ПМК. Так, по данным И. В. Елисеевой [37], частота осложнений гестационного у женщин с ПМК в 3 раза превысила таковую у здоровых женщин. В структуре осложнений – преждевременные роды, аномалии сократительной деятельности матки. Однако некоторые исследователи высказывают другую точку зрения, соглас-

но которой отсутствуют существенные различия в течении беременности у пациенток с ПМК и здоровых женщин [7–9, 53, 190].

По данным литературы [13, 14, 22, 27, 46, 48–51, 53, 60, 62, 65, 66, 93, 97, 109], у женщин с НДСТ значительно чаще беременность и роды протекали с осложнениями. В частности, степень выраженности НДСТ коррелировала с частотой возникновения ИЦН [26, 51, 53, 134, 141, 167]. Среди осложнений беременности у женщин с НДСТ чаще встречаются гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды, травмы мягких родовых путей, несостоятельность рубца на матке в результате прогрессирующей дезорганизации СТ, преждевременный разрыв плодных оболочек. Ряд авторов сообщают, что для беременных с НДСТ, гипертензивными расстройствами и ПН характерно снижение содержания магния в сыворотке крови и суточной моче [53]. Кроме того, у пациенток с НДСТ отмечен большой объем кровопотери в родах [50, 53, 68]. Указанные осложнения зачастую приводят к повышению оперативной активности.

В основе развития акушерских осложнений при ДСТ может лежать нарушение баланса в нейроэндокринной системе. Ряд авторов указывает на распространенность нейроэндокринных патологий в виде различных нарушений менструального цикла, предменструального синдрома, высокой частоты гипоэстрогенных состояний у девушек и женщин с НДСТ [44, 96]. У пациенток с соединительнотканными дисплазиями сердца при нормальном течении беременности повышается вегетативный тонус с преобладанием симпатических влияний во II триместре и уменьшением его в III триместре [53]. При беременности отмечается усиление симптоматики НДСТ (независимо от первоначальных ведущих синдромов) от I ко II и III триместру [53].

Послед является уникальным провизорным полифункциональным органом, формирующимся и функционирующим на протяжении беременности. В последах от родильниц с НДСТ отмечаются значительные морфологические изменения. Орган является одним из компонентов сложной функциональной системы «мать – плацента – плод», функционирующей на про-

тяжении беременности [53, 61, 79, 80, 193]. Значение функциональной системы велико не только при нормально протекающей беременности, но и при развитии различных гестационных осложнений. Вынашивание беременности до родов в срок и гармоничное внутриутробное развитие плода обеспечиваются колоссальными потенциальными возможностями адаптационных изменений и компенсаторных перестроек в сложной функционирующей единой системе, в первую очередь – в последе.

Вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза ПН, по сей день дискуссионны и актуальны. Известны инфекционный, гипертензивный, тромбофилический механизмы ПН [34, 48, 49, 51, 53, 97, 108, 111, 124, 193, 195]. Считается, что определенное значение в развитии ПН имеет ДСТ, представляющая собой синдром, приводящий к патологии беременности, обусловленной нарушениями формирования и строения СТ [51, 90, 97]. Общеизвестно, что деградация или протеолиз коллагенов осуществляется при участии ММП [22, 24, 32, 44, 75]. Характер повреждения СТ, к сожалению, не изучен в компонентах функциональной системы «мать – плацента – плод», у матери при беременности и родах, а также в плаценте и у плода и новорожденного. Сведения об осложнениях течения беременности и родов у женщин с НДСТ, изложенные в публикациях, достаточно противоречивы [43, 48, 49, 51, 53, 55, 56, 61]. Комплексное изучение последов при ПН у пациенток с НДСТ с использованием обзорных методик и иммуногистохимического исследования ММП-2 и ММП-9 позволило установить снижение средней массы плаценты, увеличение солей кальция и фибриноида с формированием псевдоинфарктов, отставанием созревания ворсинчатого хориона на 2–4 недели с преобладанием ворсин промежуточного типа, а также высокий уровень экспрессии ММП-2 и ММП-9. Интенсивность иммуногистохимической (ИГХ) реакции ММП повышена в синцитиотрофобласте терминальных ворсин и децидуальных клеток, но снижена в трофобласте базальной пластинки. При ПН интенсивность экспрессии ММП еще более увеличивается на фоне нарушений в межклеточной кооперации, вызванных протеолизом компонентов матрицы, кото-

рый сопровождается нарушениями структуры и функций последа. Изменения децидуальных клеток в материнских и трофобласта в плодовых тканях свидетельствуют о патологии компонентов системы «мать – плацента – плод», приводящей к преэклампсии (35,0% случаев), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП) с формированием ретроплацентарной гематомы (7,0%) и угрозе прерывания (36,0%) [48, 49, 51, 53, 132].

Как показано М. И. Кесовой [48], морфологическое и иммуногистохимическое изучение рубца на матке после кесарева сечения у пациенток с НДСТ подтвердило прогрессирующую дезорганизацию СТ в сочетании с воспалением и атрофией, дисбалансом COL4 и ламинина, относительным снижением VEGF в рубцовой ткани. Иммуногистохимически подтверждено уменьшение содержания COL4 в рубцовой ткани и ламинина в базальных мембранах сосудов и строме. Морфофункциональная несостоятельность СТ у женщин с НДСТ приводит к угрозе прерывания, отслойке плаценты, формированию острой ПН и к несостоятельности рубца на матке.

У родильниц с НДСТ чаще рождаются маловесные дети с наличием ряда фенотипических особенностей (дисплазия ушных раковин, врожденная узость носовых каналов, плосковальгусные или плосковарусные стопы, симптом соскальзывания или дисплазия тазобедренного сустава, МАРС, нарушением процессов адаптации (большей первоначальной потерей массы тела и поздним ее восстановлением) [48, 49, 51, 53, 60].

Таким образом, принимая во внимание широкий диапазон проявлений НДСТ у беременных, необходимо прогнозировать динамику течения заболевания и риск развития возможных осложнений. Высокая вероятность возникновения urgentных ситуаций при НДСТ у женщин требует разработки четких диагностических критериев для верификации данного состояния, прогнозирования гестационных осложнений на основании клинико-лабораторных параметров, что позволит определять тактику ведения данной категории пациенток.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование было проведено в процессе диспансерного наблюдения беременных в женских консультациях № 3, 4, 5 и 6 города Иванова и при поступлении в ОБУЗ «Городская клиническая больница № 8» г. Иванова и акушерские стационары (ОБУЗ «Родильный дом № 1» г. Иванова, ОБУЗ «Родильный дом № 4» г. Иванова). Было обследовано 140 женщин.

В основную группу были включены беременные с НДСТ ($n = 90$) в возрасте от 18 до 40 лет, контрольную группу составили женщины, не имевшие проявлений синдрома ДСТ ($n = 50$). Группы были сопоставимы по возрасту и социальному статусу.

Критерии включения в основную группу:

- наличие не менее 6 фенотипических и/или висцеральных маркеров ДСТ,
- одноплодная беременность.

Критерии исключения из группы обследуемых:

- дифференцированные формы ДСТ;
- пациентки с тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологией и патологией репродуктивной системы, которая не рассматривается в рамках НДСТ;
- женщины с многоплодной беременностью.

Все женщины были обследованы по единой схеме. Все исследования проводились с информированного согласия беременных. Была разработана «Карта обследования беременной и родильницы», в которую заносились результаты обследования и наблюдения из индивидуальной карты беременной, истории родов, истории развития новорожденного и данные собственных исследований. У каждой женщины трижды за время беременности (в I, II и III триместрах) определяли уровень магния в сыворотке крови и

эритроцитах, свободного оксипролина в сыворотке крови. Материалом для лабораторных исследований служила периферическая венозная кровь и последы.

Морфологическому и ИГХ анализу были подвергнуты последы от родильниц обеих групп. Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (руководитель – доктор медицинских наук, профессор Л. П. Перетятко).

2.2. Клинические методы исследования

Обследование беременных проводилось по общепринятому стандарту, утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)”».

НДСТ определяли на основании диагностических критериев, предложенных Т. И. Кадуриной и В. Н. Горбуновой (2009): наличие не менее шести клинико-инструментальных признаков ДСТ, а также полиорганности и полисистемности патологии при поражении не менее двух систем.

Для исследования внешних признаков ДСТ использовалась фенотипическая карта М. J. Glesby et al. (1989) в модификации А. И. Мартынова и др. (1996). Оценивались следующие признаки:

- повышенная растяжимость кожи (величина кожной складки над наружными концами ключиц не менее 3 см);
- поперечное плоскостопие;

- продольное плоскостопие;
- признак большого пальца (считается положительным, если его дистальная фаланга смещалась за ульнарный край ладони);
- признак запястья (считается положительным, если дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещиваются при обхвате запястья противоположной руки);
- гипермобильность суставов определяли путем учета объема движений в баллах для следующих суставов: переразгибание V пястно-фалангового сустава на 90° (по 1 баллу для каждой руки), приведение I пальца к предплечью (по 1 баллу для каждой руки), переразгибание локтевых и коленных суставов на 10° больше допустимых (по 1 баллу для каждого сустава правой и левой конечности). За норму для локтевого и коленного сустава принимали угол разгибания 180° . При сумме баллов 3 и более у беременной констатировали наличие синдрома гипермобильности суставов;
- деформации грудной клетки;
- сколиоз;
- дополнительные признаки ДСТ (сандалевидная щель стопы, безымянный палец кисти меньше указательного, арахнодактилия, короткие и кривые мизинцы, варусная и вальгусная деформация ног, неправильная форма черепа, «готическое» небо и другие).

Инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование внутренних органов беременных (эхоКГ сердца, ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны и почек). Все беременные проходили стандартное обследование у терапевта, отоларинголога, окулиста, стоматолога. Для подтверждения наличия НДСТ и ДСТ-ассоциированных состояний женщины были консультированы кардиологом, неврологом, ортопедом, хирургом, флебологом.

Для оценки внутриутробного состояния плода применялось ультразвуковое исследование и электрофизическое исследование (кардиотокография).

Ультразвуковое исследование проводилось с использованием системы диагностической ультразвуковой SSA-660A Xario Nemio, Toshiba, оценивались параметры фетометрии, эхографическая структура плаценты, тонус миометрия и состояние околоплодных вод. Кардиотокография выполнялась на аппарате Soniciad Oxford с применением электронного анализа данных по критериям Dawes/Redmann.

2.3. Биохимические методы исследования

Определение уровня магния в сыворотке крови производилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Konelab» компании «Thermo Fisher Scientific» в биохимической лаборатории ОБУЗ «Родильный дом № 4» г. Иванова. Исследование содержания магния в эритроцитах и свободного оксипролина в сыворотке крови проводилось на базе биохимической лаборатории Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (руководитель центра – кандидат медицинских наук В. В. Криштоп).

Определение содержания магния в эритроцитах проводилось в биохимической лаборатории Научно-исследовательского центра по следующей методике. Гепаринизированную кровь центрифугировали при 3000 об./30 мин. Параллельно готовили холостую пробу: использовали 0,25 мл дистиллированной воды вместо эритроцитарной массы. 0,25 мл эритроцитарной массы и 1,25 мл дистиллированной воды перемешивали на смешивателе и дожидались прозрачной окраски, брали 0,5 мл вольфрамвокислого натрия, 0,5 мл 0,67 Н раствора H_2SO_4 , содержимое пробирки перемешивали на смешивателе и через 15 мин центрифугировали (фильтровали) 3000 об./15 мин.

1,25 мл центрифугата или супарнатана переносили в градуированную центрифужную пробирку на 10 мл, вносили 1 каплю индикатора (метилового красного), содержимое пробирки перемешивали. Нейтрализовали 0,2 Н раствором NaOH до появления желтой окраски. Брали 0,5 мл раствора гидроксилamina, 0,5 мл раствора титанового желтого, 1 мл раствора 1,5 Н NaOH, объем содержимого пробирки доводили до 5 мл дистиллированной воды. Фотометрировали опытную пробу против контрольной (область пропускания – 500–560 нм).

Определение уровня свободного оксипролина в сыворотке крови

Для исследования использовалась периферическая венозная кровь, взятая утром натощак. Применялась методика Bergman и Loxley в модификации С. С. Тетянец [121]. Ход исследования. К 1 мл исследуемой сыворотки добавляли 4 мл охлажденного абсолютного этанола. Осажденные спиртом белки отделяли центрифугированием при 3000 об./мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость переносили в центрифужные мерные пробирки вместимостью 10 мл и, тщательно перемешивая, добавляли по 1 мл окислителя (смесь 7%-ного водного раствора хлорамина Т и ацетатцитратного буфера в соотношении 1 : 4) и 1 мл изопропилового спирта. Через 4 мин добавляли 3 мл реактива Эрлиха и доводили до нужного объема 10 мл изопропиловым спиртом. После перемешивания пробирки закрывали стеклянными пробками и помещали в водяную баню при температуре 60°C. По истечении 30 мин пробирки охлаждали. Пробы спектрофотометрировали в кюветах с толщиной рабочего слоя 1 см при длине волны 558 нм против контроля, в котором анализируемый раствор был заменен водой. Содержание оксипролина в каждой пробе оценивалось по калибровочной кривой. В доступной литературе нет данных о нормальных значениях свободного оксипролина в сыворотке крови у беременных.

2.4. Морфологические и иммуногистохимические методы исследования последов

Последы от 50 родильниц основной и 24 контрольной групп исследовали с помощью определенного набора методов, включающего органомерию с изучением таких метрических параметров, как масса органа в граммах и линейные размеры. Обзорные методы использовались с целью диагностики на тканевом уровне дистрофических, дисциркуляторных и воспалительных процессов, относящихся к общеморфологическим.

Последовательное изучение и иссечение материала из последов осуществлялось в скоростном режиме для большего сохранения фермента (ММП-9). Спустя 5–10 минут после рождения, осуществлялось визуальное исследование на протяжении 10 мин с описанием выявленных патологических изменений в последе. После удаления внеплацентарных оболочек и пуповины проводилась органометрия плаценты (1–2 мин). В последующем иссекался биологический материал из сосудов пуповины, плодовой и материнской части и ворсинчатого хориона органа (5 мин). Через 25–30 минут объекты изучения фиксировались в обычном и забуференном 10%-ном нейтральном формалине.

Для осуществления обзорной методики, завершающейся окраской срезов гематоксилином и эозином, материал подвергался специальному последовательному обезвоживанию и обработке, заключался в парафин, монтировался на блоки. С последних готовили срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали согласно методике. Готовые срезы заключали в канадский бальзам.

Обзорная гистологическая методика, применялась с учетом особенностей обработки материала по прописям, изложенным в руководстве по микроскопической технике Д. С. Саркисова и Ю. Л. Перова [77].

На приготовленных и окрашенных гематоксилином и эозином препаратах при визуализации структур плаценты оценивали нарушения дифферен-

цировки и созревания ворсинчатого хориона и их варианты, завершённое или незавершённое ремоделирование спиральных артерий в материнской части последа, острые (отслойка, апоплексия, нодулярная ишемия) и хронические (тромбоз, хронические геморрагические инфаркты, псевдоинфаркты) нарушения маточно-плацентарного и плодового кровообращения. При диагностике воспаления по морфологическим данным устанавливали этиологию (вирусное, бактериальное, смешанное), локализацию (внеплацентарные, плодовые оболочки, ворсинчатый хорион, интервиллезное пространство, сосуды и строма пуповины), а также распространённость воспалительного процесса.

Кроме анализа степени зрелости ворсинчатого дерева и его соответствия сроку гестации, оценивали формирование и локализацию адаптивных и компенсаторных процессов. К адаптационным процессам, позволяющим органу приспособиться к меняющимся условиям и нормализовать гомеостаз в системе «мать – плацента – плод» в последе, согласно классификации приспособительных и компенсаторных процессов в плаценте, предложенной Л. П. Перетятко, Л. В. Кулида, Е. В. Проценко (1991), относятся сформированные синцитио-капиллярные мембраны, синцитиальные почки, дилатация и гиперемия полнокровных капилляров в терминальных ворсинах, гипотрофия трофобласта и регенерация.

В группу компенсаторных процессов, направленных на восстановление различными повреждениями нарушенных функций органа на любом уровне структурной организации последа, входят пролиферация эпителия, гиперплазия любых структур, в первую очередь сосудов, гипертрофия морфологических компонентов и органа в целом. Дополнительно оценивались количество, особенности структуры и формы сосудов артериального и венозного русла, структура интимы, меди и адвентиции. Выявлялись патологические изменения пупочного канатика и плодных оболочек.

Для изучения и характеристики функций в исследуемых структурных компонентах плаценты использовали ИГХ с визуализацией экспрессии

ММП-9, COLIII и COLIV. ИГХ осуществляли на парафиновых срезах после предварительной демаскировки антигена путем двукратного кипячения в цитратном буфере по 5 минут в СВЧ-печи при мощности 650 Вт. Эндогенную пероксидазу блокировали 1%-ным раствором перекиси водорода. В качестве первичных антител использовались кроличьи поликлональные антитела класса AntiMMP-9 к MMP-9 в рабочем разведении 1 : 50, кроличьи поликлональные антитела класса AntiCOLIII к COLIII в разведении 1 : 200 и мышьиные моноклональные антитела класса AntiCOLIV (клон COL94) в рабочем разведении 1 : 50 (фирм Abcam, Великобритания и Santa Cruz, США).

Визуализацию комплексов антиген – антитело проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом при помощи системы детекции LSAB2 System, HRP (Dako, Германия) (табл. 1).

Для ИГХ анализа было отобрано 15 последов (10 – из основной и 5 – из контрольной группы) по два образца из каждой плаценты. Исследование проводилось на депарафинизированных срезах толщиной 3–4 мкм с использованием готовых к употреблению первичных антител (табл. 1). Экспрессию ММП-9 оценивали по интенсивности окраски в клеточных структурах с помощью микроскопа Micros (Austria, 2008) с последующим расчетом по формуле индекса экспрессии фактора. Для осуществления ИГХ на парафиновых срезах с помощью антител к MMP-9, COLIII и COLIV кусочки последов, включающие пуповину с сосудами, плодовую часть плаценты, ворсинчатый хорион и базальную децидуальную оболочку размерами $1,0 \times 0,5 \times 0,5$ см фиксировали на протяжении 24 часов в забуференном формалине.

В последующем морфологические объекты 3 часа промывали проточной дистиллированной водой, проводили через три смены 70%-ного этанола (1 ч – 2 ч – 1 ч) и три смены 96%-ного этанола (по 30 мин в каждом). В последней порции этанола срезы оставляли на 12 часов (на ночь). На следующем этапе проводки материал погружали в смесь абсолютного этанола/ксилола (1 : 1) на

20 минут, проводили через три смены ксилола при температуре 37°C (по 20 минут в каждом), смесь ксилол/парафин (1 : 1) при температуре 56°C (20 минут), две смены парафина при температуре 56°C (по часу). Далее с фиксированных на блоках объектов с помощью микротомы получали срезы толщиной 5 мкм и помещали их на стекла, обработанные L-полилизинном.

Таблица 1 – Характеристика антител, используемых при исследовании плаценты

Тип антител	Фирма-производитель	Рабочее разведение	Демаскировка антигена	Длительность и температура инкубации с первичными антителами	Система визуализации
AntiCOLIII, кроличьи поликлональные	Abcam, Великобритания	1 : 200	Кипячение, цитратный буфер pH = 6,0, 20 мин	40 мин, при комнатной температуре	LSAB2 System, HRP (Dako)
AntiCOLIV (клон COL94), мышинные моноклональные	Santa Cruz Biotechnology, США	1 : 50	Кипячение, цитратный буфер pH = 6,0, 20 мин	40 мин, при комнатной температуре	LSAB2 System, HRP (Dako)
AntiMMP-9, кроличьи поликлональные	Thermo-scientific	1 : 50	Кипячение, цитратный буфер pH=6,0, 20 мин	40 мин, при комнатной температуре	LSAB2 System, HRP (Dako)

После депарафинации в термостате при температуре 60°C в ксилоле проводили демаскировку антигена. Для этого срезы на стеклах в вертикальном положении помещали в контейнер с цитратным буфером при pH 6,0. Свежеприготовленный буфер хранился в холодильнике не более суток при температуре +4...+8°C и использовался однократно. Контейнер с фиксированными к предметным стеклам срезами помещали в микроволновую печь и доводили

до температуры кипения в течение 10–15 мин. Затем охлаждали буфер до температуры 40°C и погружали препараты в две смены фосфатного буфера в течение 30 минут. В последующем блокировали на срезах эндогенную пероксидазу 1%-ным раствором перекиси водорода в течение 5 минут, промывали их в двух сменах фосфатного буфера и проводили инкубирование с первичными антителами. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные к ММП-9 и COLIV и мышинные моноклональные к COLIII.

Для визуализации ММП-9, COLIV и COLIII готовили рабочее разведение (1 : 50, 1 : 50, 1 : 200) первичных антител на основе Antibody diluent with background reducing components (Dako, Германия). Объем раствора и количество первичных антител вычисляли исходя из расхода 50–100 мкл готового раствора на один срез в зависимости от площади последнего. Во влажной камере при комнатной температуре раствор наносили на срезы на 30 минут, промывали в фосфатном буфере, инкубировали с вторичными антителами в течение 30 минут в прежних условиях. Окрашивали срезы ДАВ-хромогеном. Для визуализации ядер срезы дополнительно докрасивали гематоксилином, дифференцировали в солянокислом спирте. После двух смен 96-градусного спирта (по 3 мин), карбол-ксилола (1 мин) и двух смен ксилола (по 3 мин) срезы заключали в бальзам. Контроль неспецифического окрашивания осуществляли путем замещения первичных антител 0,1%-ным раствором бычьего сывороточного альбумина и исключением вторичных антител. Экспрессию фактора (ММП-9) изучали в 100 клетках, в 10 полях зрения, при увеличении $\times 400$. Интенсивность ИГХ оценивали в баллах (при 0 – отсутствие экспрессии, от 1 до 3 – как минимальная или слабая, умеренная и максимальная) с последующим расчетом индекса экспрессии (ИЭ) по формуле:

$$\text{ИЭ} = \sum P(i) \times i / 100,$$

где $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с различной интенсивностью;
 i – интенсивность окрашивания от 0 (отсутствие окрашивания) до 3 (1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – максимальное) баллов.

С помощью 100-точечной сетки в 5 полях зрения определяли удельный объем COLIII и COLIV в структурах плаценты, содержащих тот или иной коллаген, и рассчитывали в процентах их удельный объем. Кроме удельного объема коллагенов в мкм рассчитывали толщину коллагенпозитивных базальных мембран эндотелия сосудов пуповины и стволовых ворсин с помощью программы «ВидеоТест Мастер-Морфология-4».

2.5. Методы статистического анализа полученных данных

Для стандартной статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , непараметрического Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовался прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин

В настоящей работе было проведено сравнительное исследование группы беременных с НДСТ (основная группа, $n = 90$) и беременных, не имевших признаков соединительнотканной дисплазии (контрольная группа, $n = 50$). Обе клинические группы были сопоставимы по возрасту и социальному статусу.

Большая часть обследованных являлась городскими жительницами: 74 (82,2%) беременных с НДСТ и 42 (84,0%) женщин без проявлений ДСТ. В основной группе 68,9% (62) пациенток составляли работающие, причем 63,3% (62) – служащие и 5,6% (5) – рабочие; 35,6% (32) были учащимися высших и средних специальных образовательных учреждений, 8,9% (8) – не работали. Данные в контрольной группе распределились следующим образом: работающие составили 60,0% (30), причем 56,0% (28) – служащие и 4% (2) – рабочие; учащиеся – 30,0% (15), неработающие – 10,0% (5). Брак был зарегистрирован у 82,2% (74) женщин основной группы и у 80,0% (40) – контрольной.

Распределение обследованных по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Возрастной состав обследованных женщин

Показатель	Основная группа ($n = 90$)	Контрольная группа ($n = 50$)
Средний возраст, лет	$26,02 \pm 0,56$	$25,26 \pm 0,45$
Число женщин, абс. (%):		
21–25 лет	44 (48,9)	30 (60,0)
26–30 лет	28 (31,1)	10 (20,0)
31–35 лет	17 (18,9)	8 (16,0)
36 лет и старше	1 (1,1)	2 (4,0)

Средний возраст беременных практически не различался и составил $26,02 \pm 0,56$ года в основной группе и $25,26 \pm 0,45$ года – в контрольной. Большинство беременных было в возрасте 21–25 лет: 48,9% (44) женщин в основной группе и 60,0% (30) – в контрольной. Среди беременных с НДСТ в процентном соотношении было в 1,5 раза больше женщин в возрасте от 26 до 30 лет.

В основной группе первобеременные составили 37,8% (34), повторнобеременные – 62,2% (56), причем 60,0% (54) первородящих и 40,0% (36) повторнородящих. В контрольной группе данные распределились таким образом: первобеременные составили 30,0% (15), повторнобеременные – 70,0% (35), причем 52% (26) первородящих и 48% (24) повторнородящих.

Женщины обеих клинических групп имели существенные отличия в структуре гинекологической заболеваемости (табл. 3).

Таблица 3 – Гинекологический анамнез в исследуемых группах

Анализируемый показатель	Основная группа (n = 90)		Контрольная группа (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Аномальные маточные кровотечения	33	36,7***	7	14,0
Позднее менархе	9	10,0*	1	2,0
Синдром гиперандрогении	30	33,3****	4	8,0
Миома матки малых размеров	7	7,8	4	8,0
Эктопия шейки матки	32	35,6	21	42,0
Кольпит	30	33,3	22	44,0
Внутренний эндометриоз	6	6,7	2	4,0
Бесплодие II	5	5,6	1	2,0
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	20	22,2	9	18,0
Пролапс гениталий 1-й степени после первых родов	6	6,7*	0	0
Седловидная матка	4	4,5	0	0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Достоверно чаще в основной группе отмечались аномальные маточные кровотечения (у 36,7% (33) женщин основной группы против 14,0% (7) – контрольной, ОР 2,6, ДИ 1,25–5,48, $p < 0,05$), позднее менархе (у 10,0% (9) против 2,0% (1) соответственно $p < 0,05$). Необходимо подчеркнуть, что у 1/3 женщин основной группы имел место синдром гиперандрогении ($p < 0,01$). В структуре гинекологической патологии только у беременных с НДСТ был выявлен пролапс гениталий I степени, возникший после первых родов ($p < 0,05$), чего не было отмечено в контроле (см. табл. 3).

Ретроспективный анализ акушерского анамнеза беременных с НДСТ показал большее число акушерских осложнений (табл. 4). Только у беременных с НДСТ имела место ИЦН – у 6,7% (6) ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Особенности акушерского анамнеза в исследуемых группах

Анализируемый показатель	Основная группа (n = 90)		Контрольная группа (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Медицинский аборт перед первыми родами	15	16,7	8	16,0
Самопроизвольный выкидыш	18	20,0	8	16,0
Погибшая беременность	10	11,1	4	8,0
Привычное невынашивание	7	7,8	1	2,0
ИЦН	6	6,7*	0	0
Преждевременные роды	10	11,1*	1	2,0
Раннее послеродовое гипотоническое кровотечение	10	11,1****	0	0
Рубец на матке (кесарево сечение)	5	5,6	4	8,0
ПОНРП в родах	6	6,7*	0	0
Быстрые роды	16	17,8****	1	2,0
Перинатальные потери	2	2,2	0	0
КУТ 2-й степени	1	1,1	1	2,0
Операция наложения акушерских щипцов	1	1,1	0	0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Обращает на себя внимание у женщин с НДСТ высокая частота таких осложнений беременности в анамнезе, как: преждевременные (11,1% (10) в основной против 2,0% (1) в контрольной группе, $p < 0,05$) и быстрые роды (17,8% (16) против 2,% (1), $p < 0,01$). Только у женщин основной группы в анамнезе имели место ПОНРП в родах (6,7% (6)) и раннее послеродовое гипотоническое кровотечение (11,1% (10) пациенток).

Путем кесарева сечения были родоразрешены 6,7% (6) женщин основной группы и 8% (4) беременных группы контроля. Показаниями для операции в основной группе послужили: ПОНРП в первом периоде родов – у 5,6% (5) женщин и клинически узкий таз 2-й степени – у 1,1% (1); в контрольной группе кесарево сечение было выполнено по поводу КУТ 2-й степени – у 2,0% (1), смешанного ягодичного предлежания плода – у 2,0% (1), дородового излития вод на фоне отсутствия готовности организма к родам и неэффективности родовозбуждения – у 4,0% (2). Только у одной роженицы основной группы по поводу ПОНРП во втором периоде родов и начавшейся острой внутриутробной гипоксии плода было выполнено наложение акушерских щипцов.

Следует отметить, что у женщин с НДСТ достоверно чаще имели место осложнения настоящей беременности и родов. Структура этих осложнений была следующей (табл. 5): ретрохориальная гематома в I триместре беременности (без наружного кровотечения) – у 10,0% (9) женщин, начавшийся выкидыш – у 20,0% (18), ОРЗ во II триместре – у 6,7% (6), многоводие в III триместре – у 6,7% (6), угрожающие преждевременные роды – у 14,4% (13), артериальная гипертензия, вызванная беременностью, без значительной протеинурии – у 10,0% (9), субкомпенсированная ПН в III триместре – у 11,1% (10), симфизиопатия – у 10,0% (9). Указанные осложнения настоящей беременности и родов в контрольной группе распределились следующим образом: начавшийся выкидыш – у 4,0% (2), угрожающие преждевременные роды – у 4,0% (2), артериальная гипертензия, вызванная беременно-

стью, без значительной протеинурии – у 2,0% (1), субкомпенсированная ПН в III триместре – у 2,0% (1), симфизиопатия – у 2,0% (1).

Таблица 5 – Структура осложнений настоящей беременности

Осложнения	Беременные с НДСТ (n = 90)		Беременные без НДСТ (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Ретрохориальная гематома (I триместр)	9	10,0***	0	0
Легкая рвота беременных	16	17,8	7	14,0
Кровотечения при беременности (начавшийся выкидыш, I триместр)	18	20,0***	2	4,0
Угрожающий выкидыш	13	14,4	5	10,0
ОРЗ (I триместр)	9	10,0	3	6,0
ОРЗ (II триместр)	6	6,7*	0	0
ОРЗ (III триместр)	10	11,1	4	8,0
Многоводие (III триместр)	6	6,7*	0	0
Угрожающие преждевременные роды	13	14,4*	2	4,0
Отеки, вызванные беременностью	22	24,4	10	20,0
Артериальная гипертензия, вызванная беременностью, без значительной протеинурии	9	10,0*	1	2,0
Умеренная преэклампсия	3	3,3	0	0
Компенсированная ПН (III триместр)	50	55,5	24	48,0
Субкомпенсированная ПН (III триместр)	10	11,1*	1	2,0
Симфизиопатия	9	10,0*	1	2,0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Исследование показало, что НДСТ ассоциирована с риском таких осложнений, как начавшийся выкидыш в I триместре (ОР = 6,0, ДИ 1,331–27,048; $p < 0,05$). Такие осложнения, как ретрохориальные гематомы без наружного кровотечения, ОРЗ во II, многоводие – в III триместре отмечались только у женщин основной группы ($p < 0,05$).

Роды в обеих группах в основном были своевременными. Анализ течения родов показал, что достоверно чаще в основной группе регистрировались такие осложнения, как: раннее излитие околоплодных вод – у 14,4% (13) женщин, быстрые роды – у 6,7% (6), разрывы шейки матки и влагалища – у 10,0% (9), дефект последа – у 10,0% (9), полное плотное прикрепление плаценты – у 6,7% (6), в то время как в контрольной группе раннее излитие околоплодных вод отмечено у 4,0% (2) рожениц, дефект последа – у 2,0% (1); травматизм мягких тканей родового канала, быстрые роды и полное плотное прикрепление плаценты в контрольной группе отсутствовали. И только у одной женщины в основной группе имели место преждевременные оперативные роды в сроке 28 недель по поводу ПОНРП и умеренной преэклампсии, ребенок был переведен в детскую реанимацию (табл. 6).

Таблица 6 – Структура осложнений родов и послеродового периода

Осложнения	Беременные с НДСТ (n = 90)		Беременные без НДСТ (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Дородовое излитие околоплодных вод	10	11,1	3	6,0
Раннее излитие околоплодных вод	13	14,4*	2	4,0
Дискоординация родовой деятельности	10	11,1	4	8,0
Быстрые роды	5	5,6*	0	0
Вторичная слабость родовой деятельности	4	4,4	1	2,0
Разрывы шейки матки, влагалища	9	10,0***	0	0
Гипотоническое кровотечение	6	6,7	1	2,0
Дефект последа	9	10,0*	1	2,0
Полное плотное прикрепление плаценты	6	6,7*	0	0
Гематометра	3	3,3	1	2,0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Другие осложнения родов: дородовое излитие околоплодных вод, дискоординация родовой деятельности, вторичная слабость родовой деятельности – чаще отмечались у рожениц основной группы, но достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Раннее послеродовое гипотоническое кровотечение отмечалось в 6 раз чаще в основной группе – в 10,0% (6) случаев против 2,0% (1) в контрольной ($p > 0,05$), причем двум женщинам ввиду неэффективности консервативной терапии была выполнена экстирпация матки. Гематометра имела место у 3,3% (3) женщин основной группы и у 2,0% (1) родильниц контрольной, по поводу чего была выполнена вакуум-аспирация.

Следует отметить, что у женщин с НДСТ кровопотеря в родах была достоверно выше ($193,33 \pm 11,82$ мл) по сравнению с таково у пациенток контрольной ($133,33 \pm 3,34$ мл) ($p < 0,01$).

Путем кесарева сечения были родоразрешены 55,6% (50) беременных с НДСТ и 24,0% (12) женщин без НДСТ (табл. 7). Показаниями к оперативному родоразрешению пациенток основной группы послужили: неэффективность медикаментозной коррекции аномалий родовой деятельности (АРД) – у 6,7% (6), рубец на матке – у 5,6% (5), причем у 4,4% (4) беременных было выявлено истончение рубца на матке. Другими показаниями были: КУТ 2-й степени – у 5,6% (5), ПОНРП в первом периоде родов – у 13,3% (12), симфизиопатия – у 10,0% (9), миопия высокой степени с изменениями на глазном дне – у 4,4% (4), перинатальные потери в анамнезе – у 2,2% (2). У женщин контрольной группы кесарево сечение выполнялось реже – в 24,0% (12) случаев. Показания к кесареву сечению: рубец на матке – у 8,0% (4) беременных, неэффективность медикаментозной коррекции АРД – у 6,0% (3), КУТ – у 6,0% (3), симфизиопатия – у 2,0% (1), ПОНРП в родах – у 2% (1) ($p > 0,05$). Только в основной группе отмечалось такое НДСТ ассоциированное состояние, явившееся показанием к кесареву сечению, как кососмещенный таз – у 7,8% (7) беременных ($p < 0,05$).

Обращают на себя внимание статистически значимые различия в общей кровопотере при кесаревом сечении в основной и контрольной группах ($812,5 \pm 38,6$ и $707,69 \pm 30,93$ мл соответственно, $p < 0,05$).

Длительность всего родового акта по периодам в обеих группах представлена в таблице 8.

Таблица 7 – Структура показаний к операции кесарева сечения

Анализируемый показатель	Беременные с НДСТ (n = 90)		Беременные без НДСТ (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Кососмещенный таз	7	7,8*	0	0
Миопия с изменениями на глазном дне	4	4,4	0	0
Перинатальные потери в анамнезе	2	2,2	0	0
Рубец на матке	5	5,6	4	8,0
Симфизиопатия	9	10,0*	1	2,0
КУТ 2-й степени	5	5,6	3	6,0
ПОНРП в первом периоде родов	12	13,3*	1	2,0
Неэффективность медикаментозной коррекции АД	6	6,7	3	6,0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Таблица 8 – Продолжительность родов в группах наблюдения

Период	Беременные с НДСТ	Беременные без НДСТ
Безводный промежуток, ч	$4,31 \pm 0,52$	$5,52 \pm 0,5$
Общая продолжительность родов, ч	$7,33 \pm 0,52$	$8,44 \pm 0,4$
Первый период, ч	$7,13 \pm 0,52$	$8,28 \pm 0,41$
Второй период, мин	$13,39 \pm 1,07$	$15,0 \pm 1,19$
Третий период, мин	$8,23 \pm 0,94$	$11,82 \pm 1,66$

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

При анализе продолжительности родов у пациенток обеих групп не было отмечено достоверных различий, несмотря на то что длительность всего родового акта в целом и его периодов в частности была меньше в основной группе ($p > 0,05$).

Нами было проанализировано состояние здоровья детей основной и контрольной групп в раннем неонатальном периоде. В основной группе было достоверно меньше детей, состояние которых при рождении было расценено как удовлетворительное (73,3% (66) новорожденных в основной группе и 92,0% (46) – в контрольной, $p < 0,01$). У детей от матерей с НДСТ достоверно чаще отмечалось состояние средней тяжести при рождении – 20,0% (18) новорожденных основной группы и 8,0% (4) – контрольной ($p < 0,05$). Тяжёлое состояние при рождении имело место только у 4,4% (4) детей основной группы (табл. 9).

Таблица 9 – Состояние детей при рождении

Состояние при рождении	Новорожденные основной группы (n = 90)		Новорожденные контрольной группы (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Удовлетворительное	66	73,3***	46	92,0
Средней тяжести	18	20,0*	4	8,0
Тяжелое	4	4,4	0	0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

У детей, рожденных от матерей с НДСТ, не отмечалось значимых отличий в оценке по шкале Апгар на 1-й минуте ($7,34 \pm 0,2$ балла), по сравнению с новорожденными контрольной группы ($7,64 \pm 0,16$ балла, $p > 0,05$); однако дети от матерей основной группы имели достоверно более низкую оценку на 5-й минуте после рождения ($7,51 \pm 0,1$ и $8,49 \pm 0,1$ балла соответ-

ственно, $p < 0,05$). Более низкий балл по шкале Апгар и тяжесть состояния были обусловлены интранатальной асфиксией, ЗРП. Четверо детей от матерей основной группы родились в состоянии тяжелой асфиксии, которая возникла на фоне ПОНРП в родах.

Масса тела новорожденных у пациенток с НДСТ колебалась от 2700 до 4200 г (в среднем $3401,0 \pm 92,9$ г), длина тела – от 49 до 55 см (в среднем $51,4 \pm 0,36$ см). Масса тела новорожденных от родильниц без НДСТ находилась в пределах от 2900 до 4080 г (в среднем $3451 \pm 83,8$ г), длина тела – от 50 до 54 см (в среднем $52 \pm 0,29$ см) ($p > 0,05$). Крупными родились 8,8% (8) детей от женщин основной группы и 8,0% (4) – контрольной ($p > 0,05$). Особого внимания заслуживает достоверно большая частота рождения детей, маловесных к сроку гестации, в основной группе – 21,1% (19) в отличие от контрольной – 4,0% (2) ($p < 0,01$). Гипотрофический вариант ЗРП достоверно чаще отмечался у новорожденных от матерей с НДСТ – у 11,1% (10) против 4,0% (2) – в контрольной группе ($p < 0,05$). Гипопластический вариант ЗРП имел место только у детей от женщин основной группы – 10,0% (9) ($p < 0,05$).

Характеризуя особенности состояния здоровья новорожденных исследуемых групп, было выявлено, что церебральная ишемия и желтуха новорожденных чаще отмечались у детей от матерей с НДСТ – у 17,7% (16) и 13,3% (12) соответственно. В контрольной группе указанные особенности отмечались реже: церебральная ишемия – у 12,0% (5), желтуха новорожденных – у 8,0% (4) ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что кожный геморрагический синдром достоверно чаще встречался у новорожденных от матерей основной группы – у 11,1% (10) против 2,0% (1) в контрольной группе ($p < 0,05$). Синдром угнетения отмечен только у новорожденных от женщин с НДСТ – в 3,3% (3) случаев (табл. 10).

У 22,2% (20) новорожденных от матерей с проявлениями НДСТ было выявлено превышение уровня стигматизации, тогда как в контрольной груп-

пе – у 10,0% (5) новорожденных ($p < 0,05$). Наиболее часто выявлялись такие стигмы дизэмбриогенеза, как гипертелоризм глаз, приращение мочек ушей, гипертелоризм сосков, макротия, эпикант. Тугоповижность тазобедренных суставов определялась у 10,0% (9) детей основной группы и у 6,0% (3) новорожденных контрольной ($p > 0,05$). Врожденная мышечная кривошея (2,2% (2) случаев) выявлена только у детей от матерей с НДСТ.

Таблица 10 – Особенности состояния здоровья детей исследуемых групп

Анализируемый показатель	Беременные с НДСТ (n = 90)		Беременные без НДСТ (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Церебральная ишемия	16	17,7	6	12,0
Желтуха новорожденных	12	13,3	4	8,0
Кожный геморрагический синдром	10	11,1*	1	2,0
Синдром угнетения	3	3,3	0	0
Тугоподвижность тазобедренных суставов	6	6,7	1	2,0

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Таким образом, проведенный анализ показал ряд особенностей анамнеза, течения беременности и родов, а также состояния новорожденных у женщин с НДСТ. При изучении гинекологического анамнеза обращало на себя внимание позднее менархе у женщин основной группы; достоверно чаще отмечался синдром гиперандрогении. Пациентки основной группы относятся к группе риска развития аномальных маточных кровотечений (ОР 2,6, ДИ 1,251–5,482; $p < 0,01$). В структуре гинекологической патологии только у беременных основной группы был выявлен пролапс гениталий, возникший после первых родов. Акушерский анамнез характеризовался достоверно большей частотой преждевременных и быстрых родов. ИЦН, ПОНРП в родах,

ранние послеродовые гипотонические кровотечения в анамнезе отмечались только у пациенток с НДСТ.

Течение настоящей беременности у женщин с НДСТ характеризовалось следующими особенностями: достоверно чаще имели место ретрохориальные гематомы, начавшийся выкидыш, ОРЗ во II, многоводие – в III триместре, угрожающие преждевременные роды, артериальная гипертензия, вызванная беременностью, субкомпенсированная ПН в III триместре беременности, симфизиопатии. Беременные основной группы относятся к группе риска развития таких осложнений, как начавшийся выкидыш в I триместре (ОР 6,0, ДИ 1,331–27,048; $p < 0,05$).

В структуре осложнений родов достоверно чаще отмечались раннее излитие околоплодных вод, быстрые роды, разрывы шейки матки и влагалища, дефект последа, полное плотное прикрепление плаценты. Гипотоническое кровотечение имело место в 6 раз чаще, причем 2 женщинам ввиду неэффективности консервативной терапии была выполнена экстирпация матки. В структуре показаний к кесареву сечению в основной группе достоверность была получена в отношении косомещенного таза, как ДСТ ассоциированного состояния, симфизиопатии, ПОНРП. Достоверных различий в длительности родового акта у женщин исследуемых групп отмечено не было. У женщин с НДСТ величина кровопотери как при родах через естественные родовые пути, так и при кесаревом сечении была достоверно выше по сравнению с таковой у пациенток контрольной группы.

Состояние при рождении детей от женщин с НДСТ достоверно реже было расценено как удовлетворительное, достоверно чаще – как средней тяжести. Тяжелое состояние при рождении выявлено только у 4 новорожденных от матерей с НДСТ. Дети от матерей основной группы характеризовались достоверно меньшей оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте. Тяжесть состояния и более низкий балл по шкале Апгар были обусловлены хронической внутриутробной гипоксией, ЗРП и острой интранатальной асфиксией.

Необходимо отметить достоверно большую частоту рождения детей, маловесных к сроку гестации. Кожный геморрагический синдром достоверно чаще был диагностирован у новорожденных от женщин с проявлениями ДСТ. Новорожденные основной группы характеризовались достоверно большей частотой превышения уровня стигматизации.

3.2. Особенности обмена магния и содержания оксипролина в сыворотке крови у беременных исследуемых групп

3.2.1. Особенности содержания магния в сыворотке крови и эритроцитах

Результаты биохимических исследований показали, что в обеих группах отмечалось колебание показателей сывороточного магния на протяжении беременности, однако достоверных различий в основной и контрольной группах выявлено не было (табл. 11).

Таблица 11 – Содержание магния в сыворотке крови, ммоль/л (медиана [25; 75 перцентиль])

Триместр	Основная группа	Контрольная группа
I	0,90 [0,81; 1,05]	0,94 [0,90; 1,03]
II	0,90 [0,80; 0,98] ^{yyy}	0,90 [0,87; 1,00] ^y
III	0,74 [0,7; 0,85] ^{yyyy}	0,84 [0,80; 0,93] ^{yyyy}

Примечание. Статистическая значимость разности результатов I и II, II и III, I и III триместров в исследуемых группах: ^y – $p < 0,05$; ^{yy} – $p < 0,02$; ^{yyy} – $p < 0,01$; ^{yyyy} – $p < 0,001$.

Однако следует отметить, что на фоне нормального содержания магния в сыворотке крови имела место гипوماгнемия: в I триместре в основной группе – в 11,5%, во II – в 19,2%, в III – в 46,2% случаев. У беременных кон-

трольной группы I триместр характеризовался нормальным содержанием магния, гипомагниемия отмечалась только во II и III триместрах в 14,3 и 19,0% случаев соответственно ($p > 0,05$).

При изучении динамики содержания магния в сыворотке крови по триместрам у женщин с НДСТ уровень сывороточного магния статистически значимо различался в I и III триместре ($p < 0,001$) и во II и III триместрах ($p < 0,01$) (рис. 1). В контрольной группе прослеживалась подобная динамика, достоверно отличалась концентрация магния в сыворотке крови в I и III триместрах ($p < 0,001$), II и III триместрах ($p < 0,05$) (рис. 2).

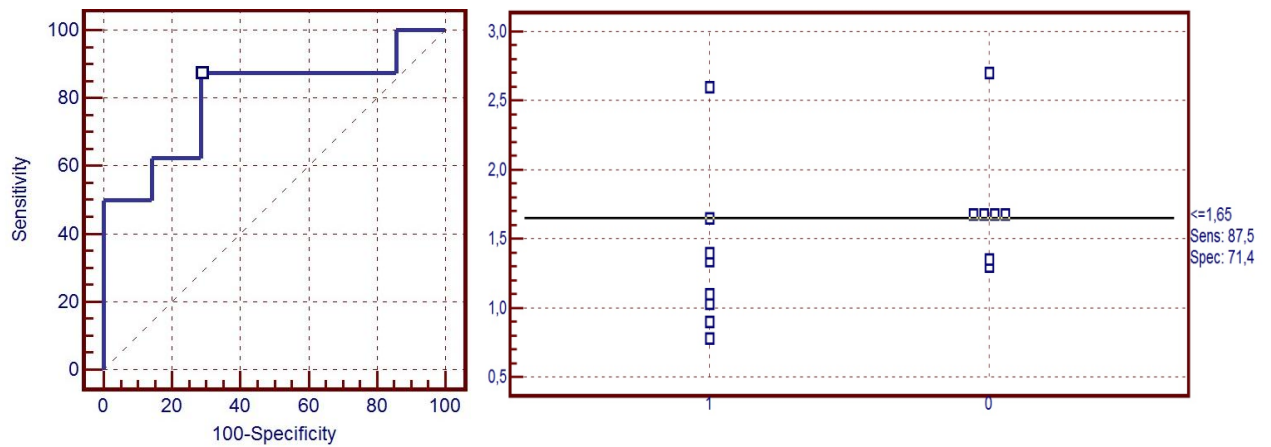


Рисунок 1 – ROC-кривая для концентрации магния в эритроцитах (AUC 0,804 (0,523–0,956), $p < 0,05$) при прогнозировании ретрохориальных гематом в I триместре беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

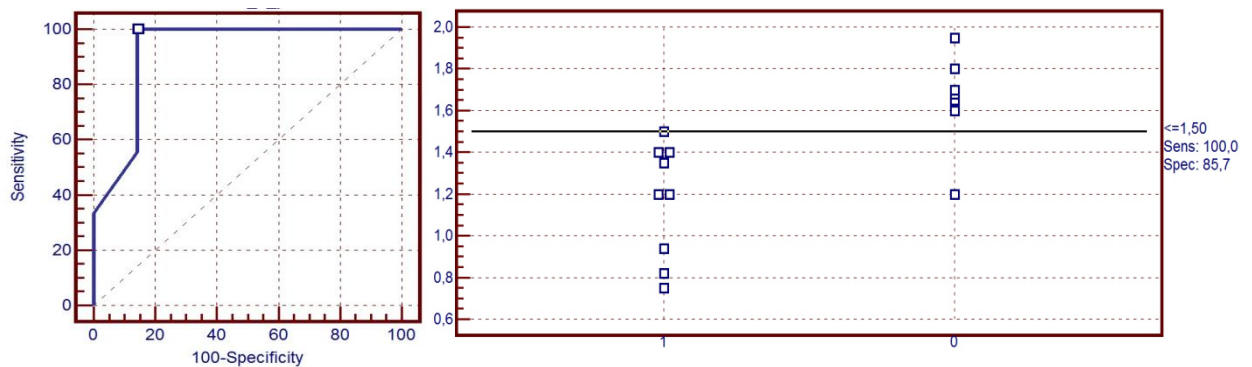


Рисунок 2 – ROC-кривая для концентрации магния в эритроцитах (AUC 0,921 (0,674–0,990), $p < 0,05$) при прогнозировании артериальной гипертензии, вызванной беременностью, без значительной протеинурии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в III триместре

Несмотря на клиническую значимость определения концентрации магния в сыворотке крови, нормальные его значения не исключают общего дефицита данного макроэлемента. Другой методикой, обладающей высокой информативностью, является определение уровня магния в эритроцитах.

У беременных основной группы содержание магния в эритроцитах в течение всех триместров беременности было достоверно ниже такового у женщин контрольной (табл. 12) и составило: в I триместре – 1,4 [0,97; 1,69] против 1,70 [1,61; 1,93] ммоль/л ($p < 0,05$), во II триместре – 1,45 [1,20; 1,67] против 1,70 [1,57; 1,80] ммоль/л ($p < 0,01$), в III триместре – 1,20 [0,94; 1,50] против 1,62 [1,45; 1,90] ммоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 12 – Содержание магния в эритроцитах, ммоль/л (медиана [25; 75 перцентиль])

Триместр	Основная группа	Контрольная группа
I	1,4 [0,97; 1,69]*	1,70 [1,61; 1,93]
II	1,45 [1,20; 1,67]***	1,70 [1,57; 1,80]
III	1,20 [0,94; 1,50]****	1,62 [1,45; 1,90]

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$. Статистическая значимость разности результатов I и II, II и III, I и III триместров в исследуемых группах: ^y – $p < 0,05$; ^{yy} – $p < 0,02$; ^{yyy} – $p < 0,01$; ^{yyyy} – $p < 0,001$.

Сниженное содержание магния в эритроцитах в I триместре у пациенток основной группы отмечалось в 64,5% случаев, во II – в 70,9%, в III – в 80,6% исследований. В контрольной группе имело место снижение уровня магния в эритроцитах в I триместре в 31,6% случаев, во II и III – в 47,4%. Тем не менее, при анализе динамики содержания магния в эритроцитах по триместрам было выявлено, что в основной и контрольной группах данный показатель оставался стабильным на протяжении беременности, достоверных различий в динамике не получено.

Для подтверждения значимости определения уровня магния в эритроцитах был проведен ROC-анализ. Полученные данные продемонстрировали прогностическую ценность определения данного параметра в I триместре только у женщин с НДСТ, имевших проявления угрожающего выкидыша на ранних сроках. Снижение этого показателя менее 1,65 ммоль/л в I триместре у данного контингента женщин соответствовало прогнозу развития у них ретрохориальных гематом (см. рис. 2). Чувствительность метода составила 87,5%, специфичность – 71,4%.

Учитывая высокую практическую значимость полученных данных, нами был предложен способ раннего прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных с НДСТ (патент № 2461833 от 20.09.2012 «Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани»).

Результаты исследования показали важность определения уровня магния в эритроцитах в III триместре беременности у женщин с ДСТ. При снижении данного показателя менее 1,5 ммоль/л у данного контингента прогнозируется развитие у них артериальной гипертензии, вызванной беременностью, без значительной протеинурии (рис. 2). Чувствительность метода составила 100%, специфичность – 85,7%.

3.2.2. Особенности содержания оксипролина в сыворотке крови у беременных исследуемых групп

Для оценки метаболизма СТ, а именно коллагена, было исследовано содержание свободного оксипролина в сыворотке крови. Данные о нормальном значении этого показателя у беременных в доступной литературе отсутствуют. Тем не менее было решено провести сравнительную оценку этого показателя в исследуемых группах.

При анализе содержания свободного оксипролина в сыворотке крови в I и II триместрах беременности между группами достоверных различий получено не было, хотя беременные основной группы по сравнению с контрольной характеризовались более высокими показателями свободного оксипролина (табл. 13).

Таблица 13 – Содержание оксипролина в сыворотке крови, нг/мл (медиана [25; 75 перцентиль])

Триместр	Основная группа	Контрольная группа
I	2,95 [2,70; 3,31]	3,05 [2,68; 3,20]
II	3,20 [2,90; 3,53]	2,96 [2,59; 3,20]
III	3,40 [3,00; 3,84]***ууу	2,95 [2,48; 3,18]

Примечание. Статистическая значимость разности результатов в основной и контрольной группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$. Статистическая значимость разности результатов I и II, II и III, I и III триместров в исследуемых группах: ^y – $p < 0,05$; ^{yy} – $p < 0,02$; ^{ууу} – $p < 0,01$; ^{уууу} – $p < 0,001$.

В I и II триместрах у беременных обеих групп показатели свободного оксипролина достоверно не различались. В III триместре содержание свободного оксипролина у женщин основной группы оказалось достоверно более высоким – 3,40 [3,00; 3,84] против 2,95 [2,48; 3,18] нг/мл – в контрольной ($p < 0,01$). У беременных с НДСТ при изучении динамики показателя в течение беременности были отмечены достоверно более высокие цифры свободного оксипролина в III триместре по сравнению с I ($p < 0,01$).

Проведенный ROC-анализ показал высокую прогностическую ценность определения содержания оксипролина в сыворотке крови в 3 триместре у женщин с НДСТ. При повышении данного показателя более 3,42 нг/мл в III триместре у данного контингента прогнозируется развитие у них ПОНРП (в том числе микроотслойки) на фоне мальформаций сосудов плаценты (рис. 3). Чувствительность метода составила 83,3%, специфичность – 90%.

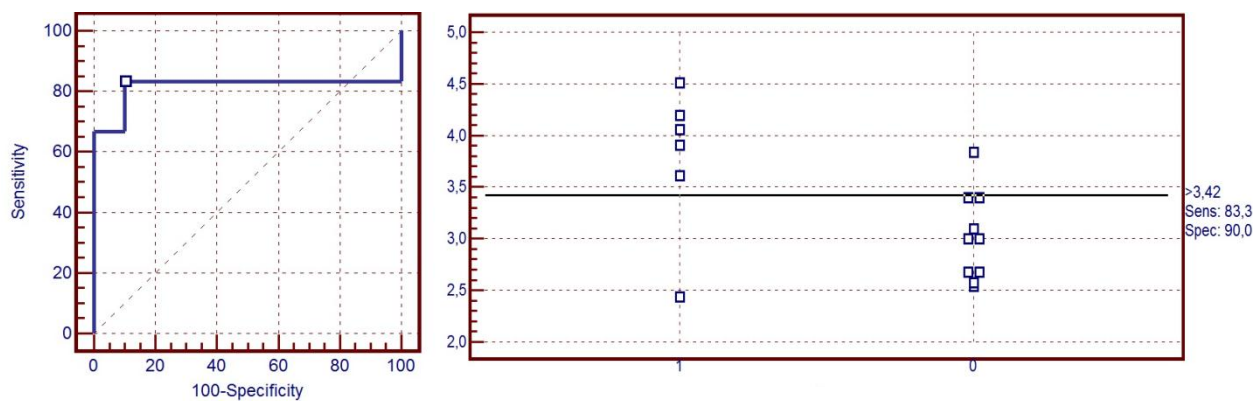


Рисунок 3 – ROC-кривая для концентрации оксипролина в сыворотке крови (AUC 0,817 (0,548–0,959), $p < 0,05$) при прогнозировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Таким образом, статистически значимых различий показателей сывороточного магния у женщин обеих групп выявлено не было. Тем не менее содержание магния в сыворотке крови у пациенток обеих групп достоверно снижалось к III триместру. Уровень магния в эритроцитах имел высокую прогностическую значимость: при показателях магния менее 1,65 ммоль/л у беременных основной группы с проявлениями угрожающего выкидыша в I триместре прогнозировались ретрохориальные гематомы (чувствительность – 87,5%, специфичность – 71,4%). При снижении данного показателя в III триместре беременности менее 1,5 ммоль/л прогнозируется развитие артериальной гипертензии без значительной протеинурии у беременных с ДСТ (чувствительность метода – 100%, специфичность – 85,7%). Кроме того, у пациенток с НДСТ отмечено достоверно более низкое содержание магния в эритроцитах на протяжении всей беременности, что свидетельствует о более высокой потребности в этом макроэлементе у данной категории женщин.

Исследование уровня свободного оксипролина в сыворотке крови у беременных с НДСТ выявило достоверно его более высокое содержание и прогностическую ценность определения его в III триместре. При повышении концентрации сывороточного оксипролина более 3,42 нг/мл можно спрогнозировать развитие ПОНРП (в том числе микроотслоек) на фоне мальформаций сосудов плаценты (чувствительность – 83,3%, специфичность – 90%).

Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕДОВ РОДИЛЬНИЦ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Согласно поставленной задаче запланированными методами осуществлено морфологическое исследование 74 последов. Исследуемую группу составили 50 последов от женщин с НДСТ (основная группа). В группу контроля объединены последы от 24 пациенток без НДСТ. Женщины контрольной и основной групп были сопоставимы по возрасту – $26,02 \pm 0,56$ и $25,26 \pm 0,45$ года ($p = 0,64$) и сроку беременности $39,21 \pm 0,29$ и $39,05 \pm 0,14$ недель соответственно ($p = 0,63$).

В морфологическом субстрате последов, полученных от пациенток с НДСТ, выявлен ряд структурных особенностей. При визуальном и органомерметрическом исследовании последов обнаружено достоверное увеличение всех линейных размеров плаценты. Первый диаметр плацентарной площадки составил $20,79 \pm 0,84$ см (15,0–25,0 см) и достоверно отличался от аналогичного параметра контрольной группы $18,65 \pm 0,32$ см (15,0–22,0 см), $p = 0,03$. Второй диаметр материнской части последа составил $18,75 \pm 0,87$ см (13,0–23,5 см) в основной группе против $16,42 \pm 0,33$ см (13,0–20,5 см) – в контрольной ($p = 0,02$). Наибольшей изменчивостью у женщин с НДСТ отличается толщина плацентарной площадки, которая колебалась от 1,5 до 4,0 см ($2,83 \pm 0,25$ см) при $p = 0,006$. В группе контроля данный показатель составил $1,99 \pm 0,11$ см (1,0–4,0 см).

Одним из основных параметров, позволяющих предположить существование той или иной патологии плаценты, является масса органа. Масса плацент у пациенток основной группы составила $549,17 \pm 20,13$ г (380,0–620,0 г) ($p = 0,03$), что достоверно выше аналогичного показателя в группе сравнения – $495,41 \pm 11,55$ г (410,0–560,0 г). Гиперплазия плаценты первой степени выявлена у 16,0% (8 последов), второй – у 22,0% (11), третьей степе-

ни – у 8,0% (4). В 20,0% (10 последов) случаев в данной группе выявлена гипоплазия плацент. Среди общей совокупности гипоплазированных плацент преобладали плаценты с гипоплазией первой степени – у 12,0% (6 пациенток), с гипоплазией второй и третьей степени – по 4,0% (2) случаев.

Массу плаценты определяли после визуализации патологии в послепе путем взвешивания на медицинских электронных весах марки ВМЭ-1-15 (1994) с точностью до сотых грамма. Для получения объективной массы плаценты с материнской поверхности последа удаляли все старые и свежие сгустки крови, отсекали плодовые оболочки и пуповину, от которой оставляли культю не более 0,5 см.

В основной группе в отличие от группы контроля (50,0% случаев) в 3 раза чаще были диагностированы плаценты с аномальными формами (неправильные, многоугольные, с добавочными долями). В основной группе в 11 случаях (22,0%) обнаружены плаценты, окруженные ободком, в 19 (38,0%) – неправильно многоугольные и в 6 (12,0%) – с дополнительными дольками.

К особенностям мембранных структур последов в основной группе следует отнести макроскопически диагностированные патологические изменения в виде отека и очаговых кровоизлияний в плацентарных оболочках 11 плацент (22,0%).

Кровоснабжение ворсинчатого хориона в 30 плацентах (60,0%) в основной группе (пациентки с НДСТ) осуществлялось неравномерно, поскольку доминировал магистральный тип васкуляризации плодовой части. Магистральный тип кровоснабжения органа отличался не только неравномерным, асимметричным распределением сосудов, но и отсутствием анастомозов между ними. Не случайно для таких плацент типична крупноочаговая гиповаскуляризация краевых зон.

Материнская поверхность последов характеризовалась статистически достоверным увеличением диагностируемых макроскопически очаговых отслоек плаценты. Анализ различных по локализации отслоек показал преобла-

дание среди них отслойки в парацентральных отделах у 16,0% (8 пациенток) ($p < 0,05$). Частота преждевременных отслоек в краевых и центральных отделах в совокупности составила 20,0% (10 последов). Показатель имеет тенденцию к увеличению, но статистически не достоверен. Несмотря на вариабельность площади отслойки плацент (от микро- до крупноочаговой), у всех без исключения 18 (36,0%) пациенток преждевременные отслойки развивались остро. В 8 (16,0%) плацентах выявлены субамниальные гематомы. Включение субхориальных гематом в группу отслоек увеличивает процент таковых до 52,0% (26).

В последах, полученных от женщин с НДСТ, в 100% случаев диагностированы различного рода аномалии развития структурных компонентов пупочного канатика. Превалировали нарушения развития и формирования сосудов пупочного канатика – в 64,0% случаев (32), ложные узлы – в 14,0% (7) и варикозное расширение сосудов пуповины – в 12,0% (6). Только в плацентах пациенток основной группы (20,0% (10), $p < 0,05$) определялось краевое прикрепление пупочного канатика при равном распределении центрального и парацентрального прикрепления пуповины (табл. 14).

Таблица 14 – Аномалии развития пупочного канатика

Параметр	Основная группа (n = 50)		Контрольная группа (n = 24)		t
	абс.	%	абс.	%	
Ложный узел	7	14,0	3	12,5	0,80
Истинный узел	1	2,0	0	0	0,71
Варикозное расширение вен	6	12,0	3	12,5	0,62
Перекруты	3	6,0	0	0	1,24
Перетяжки	1	2,0	0	0	0,71
Аномалии сосудов (артерий и вен)	12*	24,0*	0	0	2,61

Примечание: * – статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Кроме особенностей прикрепления пуповины в последах основной группы при сравнении с группой контроля в 2,3 раза чаще встречаются ложные узлы, в 2,0 раза чаще – варикозное расширение пуповинной вены, в 3,0 раза – перекрыты сосудов пуповины (см. табл. 14). Только в пупочном канатике последов основной группы диагностированы истинные узлы и мембранозные синехии между пуповиной и плодовой частью последа.

Наиболее значимыми морфологическими изменениями сосудов пупочного канатика в последах основной группы являются аномалии развития и формирования стенок как артериальных, так и венозных сосудов, диагностированные в 24,0% случаев (12 последов).

Сосуды пупочного канатика, независимо от принадлежности к артериальному или венозному кровотоку, отличались аномалиями формы, просвета и толщины стенки. Сосуды венозного типа были деформированы за счет чередующихся очагов гипертрофии (рис. 4, *а*) и гипоплазии (рис. 4, *б*) мышечных клеток с резко выраженным отеком (рис. 4, *в*) в межмышечной и адвентициальной собственной соединительной ткани. Отек и расслоение мышечных клеток были обусловлены деструкцией коллагеновых волокон, их фрагментацией, некрозом и отеком. Просвет вены неравномерно был дилатирован или сужен за счет асимметричного формирования мышечной и собственной соединительной ткани. Гипоплазия миоцитов и соединительной ткани достигала в ряде случаев крайней степени истончения мышечной оболочки с практически полным отсутствием мышечных волокон и собственной соединительной ткани (рис. 4, *г*). В стенках сосудов был увеличен объем межмышечной незрелой соединительной ткани, находящейся в состоянии отека, разволокнения и фрагментации.

Медиа сосудов гипоплазирована, а адвентиция в состоянии ложной гипертрофии за счет гиперплазии, отека и незавершенной дифференцировки соединительной ткани.

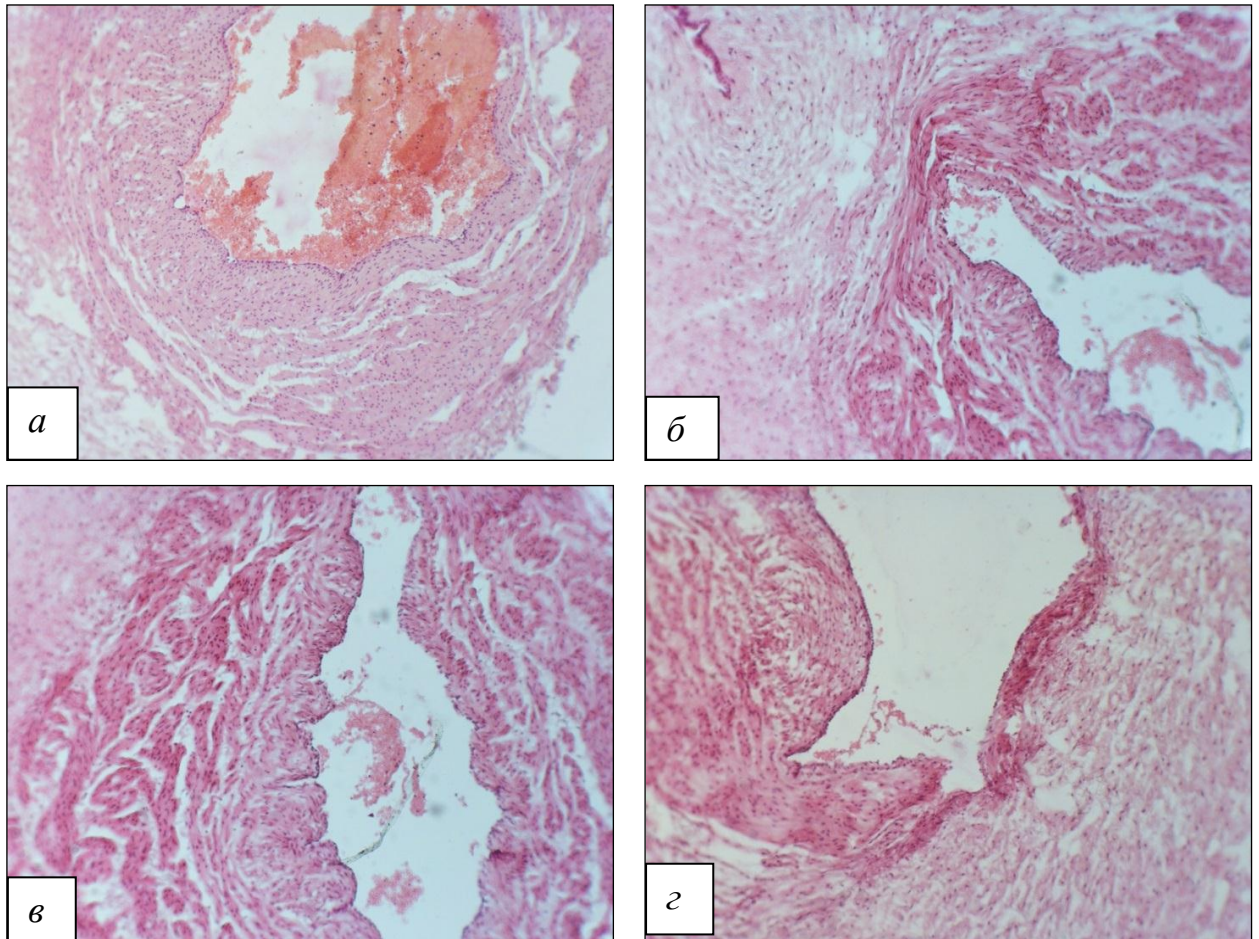


Рисунок 4 – Структурные изменения в вене пупочного канатика последов от пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: *a* – неравномерная гипертрофия соединительной ткани и мышечных волокон в меди. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *б* – очаговая гипоплазия соединительной и мышечной ткани в венозной стенке. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *в* – резкий отек, фрагментация межмышечной соединительной ткани в стенке вены. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *г* – атрофия соединительной и мышечной ткани в стенке пупочной вены. Асимметричная гипертрофия мышечно-соединительнотканного компонента в вене на контралатеральной стороне. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100

Просвет артерии пуповины сужен (рис. 5, *a*) за счет гипертрофии соединительнотканного компонента и мышечных волокон в меди и адвентиции (рис. 5, *б*). Неравномерная гипертрофия элементов сосудистой стенки приводит к деформации и смещению просвета сосудов (рис. 5, *в*). Соединительная ткань адвентиции разволокнена, отечна и фрагментирована

(рис. 5, *з*). В контрольной группе последов подобные морфологические изменения сосудов пупочного канатика не выявлены.

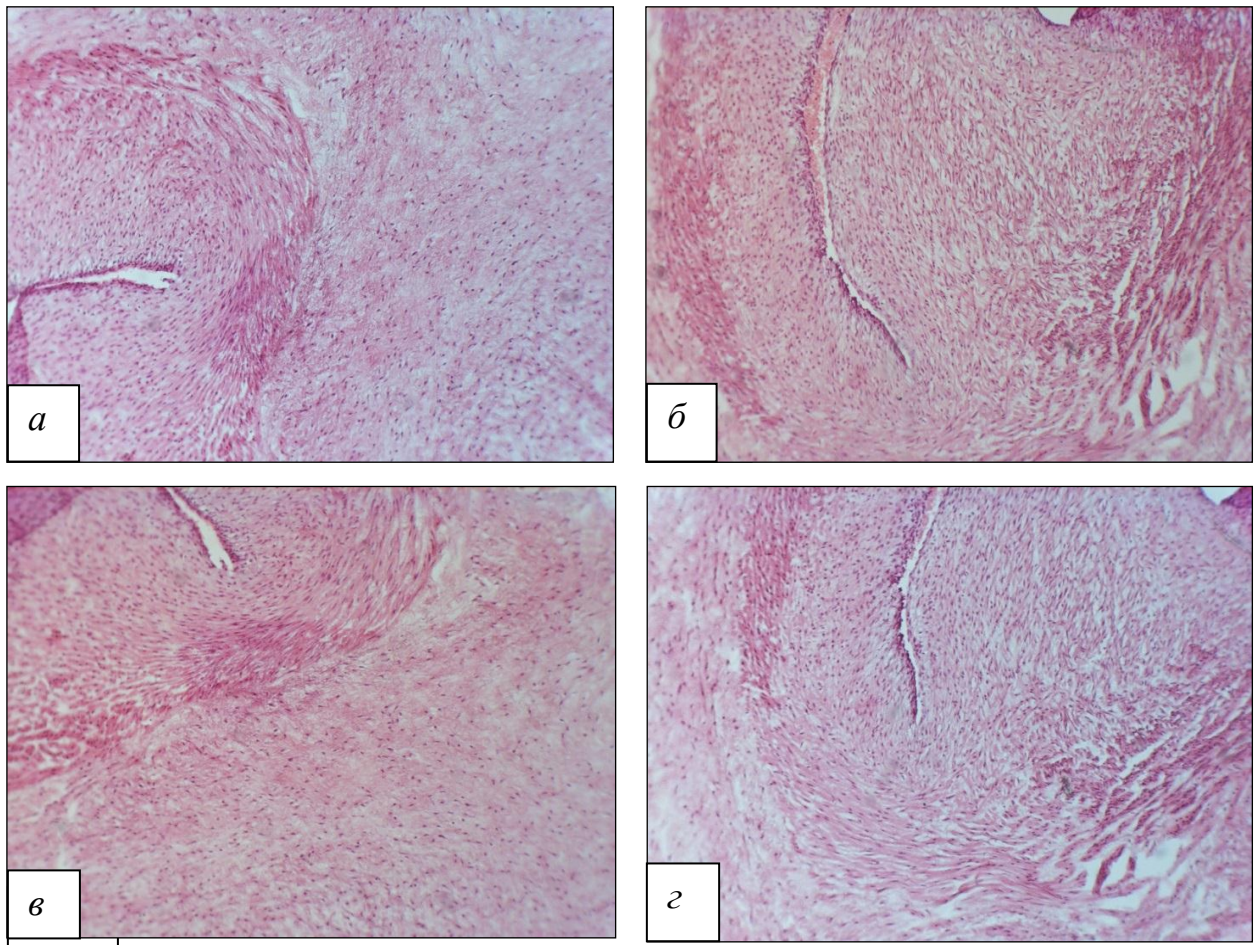


Рисунок 5 – Структурные изменения в артериях пупочного канатика последов от пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани:
а – спазм просвета артерий. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100;
б – чередование гипертрофии и гипоплазии соединительной и мышечной ткани в стенках артерий. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *в* – деформация и смещение просвета артерии пуповины. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100;
з – неравномерный межмышечный отёк в зонах деструкции соединительной ткани в средней оболочке артерии. Выраженный отек адвентиции сосуда. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100

Считаем, что перечисленные структурные изменения сосудов пуповины характерны для такой патологии, как НДСТ. Более того, аномалии развития и формирования сосудов пуповины следует отнести к группе врожденно-

приобретённых мальформаций, чреватых такими грозными осложнениями, как разрыв стенки сосудов в наиболее уязвимом месте с развитием массивных кровотечений. Выявленный порок формирования сосудистой стенки сопровождается нарушением их сократительной способности. В ante- и/или интранатальном периодах при перекручивании, сдавлении или прижатии сосудов пуповины, особенно в зонах гипоплазии медио-адвентициальных структур, развивается острая и тяжелая асфиксия, которая может привести к антенатальной гибели плодов.

Безусловно, морфологические изменения в компонентах венозных и артериальных стенок, типичные для НДСТ, не ограничиваются сосудами пуповины, а распространяются на магистральные сосуды плацентарных оболочек, стволовых и промежуточных ворсин. Аномалии сосудов в перечисленных структурах ворсинчатого хориона диагностированы в 29 плацентах, что составило 58,0%. В мышечной оболочке стенки вен неравномерно гипертрофируются соединительная ткань и мышечные волокна (рис. 6, а). Асимметричность вены обусловлена не столько изменениями в меди, сколько в большей мере очаговой гиперплазией соединительной ткани в адвентиции. Гипертрофия чередуется с обширными зонами гипоплазии соединительной и мышечной ткани в венозной стенке (рис. 6, б). В артериях стволовых ворсин определяется неравномерная гипертрофия соединительной ткани и мышечных волокон в меди, а также асимметричная очаговая гиперплазия адвентиции (рис. 6, в).

Стенка артерий стволовых ворсин неравномерно гипертрофирована за счет соединительной и мышечной ткани. Просвет сосудов деформирован и сужен в результате частичной или полной облитерации (рис. 6, г). Патогномоничные морфологические признаки НДСТ чаще диагностируются в магистральных сосудах артериального и венозного русла, т. е. в сосудах с завершённой дифференцировкой.

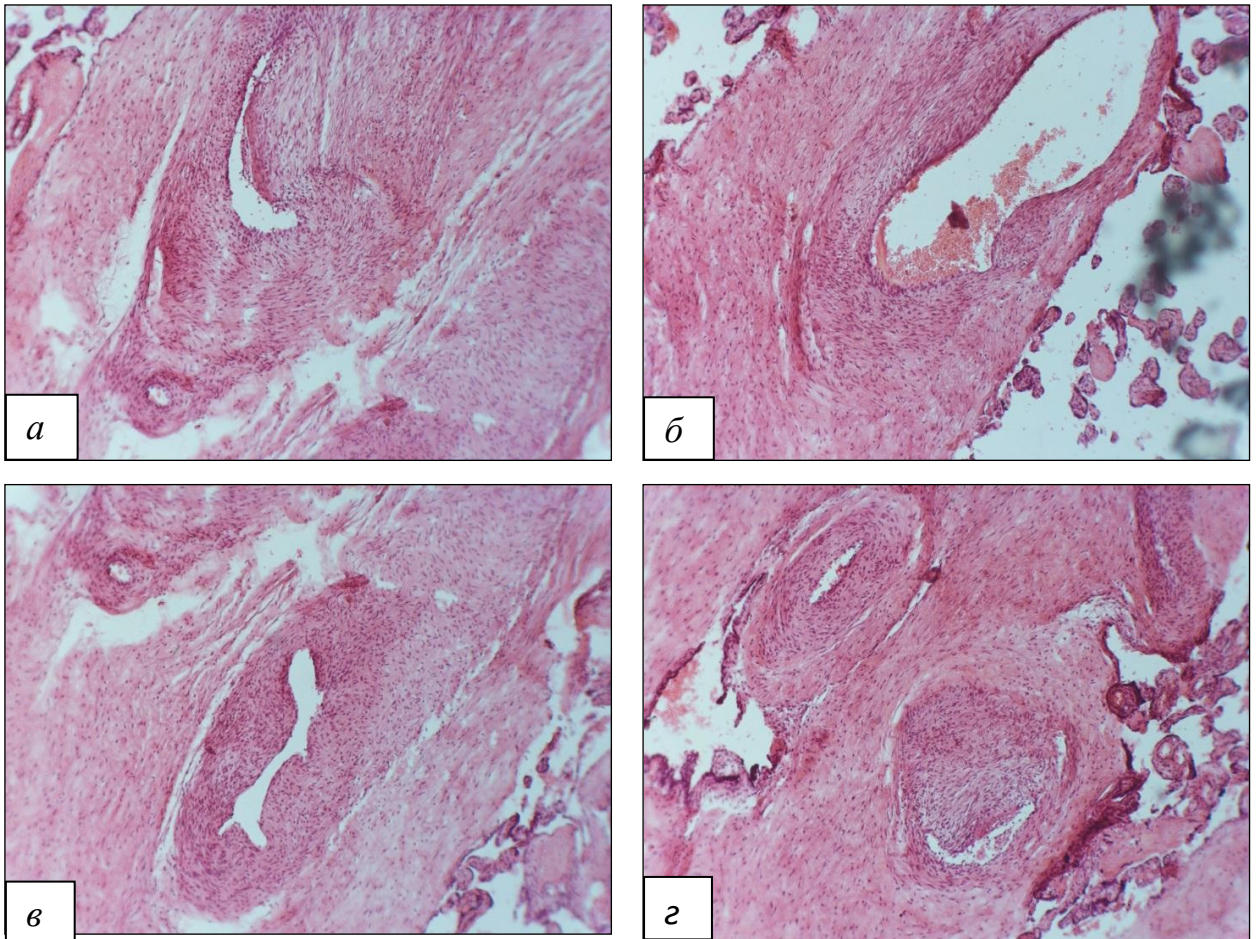


Рисунок 6 – Структурные изменения в венозных и артериальных сосудах створковых ворсин плацент от пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани:

а – неравномерная гипертрофия соединительной ткани и мышечных волокон в меди. Асимметричная очаговая гиперплазия адвентиции в вене. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *б* – крайняя степень очаговой асимметричной гипоплазии соединительной и мышечной ткани в стенке вены. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *в* – неравномерная гипертрофия меди и адвентиции в артериях створковых ворсин. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *г* – асимметричная гипертрофия соединительной и мышечной ткани в стенке артерии створковых ворсин с облитерацией просвета сосуда. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100

Среди общепатологических процессов в последах от женщин с НДСТ одно из первых мест занимают острые и хронические нарушения маточно-плацентарного и плодового кровообращения. Истинная ПОНРП со специфическими морфологическими изменениями на базальной пластинке диагностирована в 36,0% (18) случаев (табл. 15).

Таблица 15 – Острое нарушение плацентарного кровообращения

Параметр	Основная группа (НДСТ), n = 50		Контрольная группа, n = 24		t
	абс.	%	абс.	%	
1. ПОНРП, в том числе:	18*	36,0*	4	16,7	2,08
краевая	5	10,0	2	8,3	0,71
центральная	5	10,0	2	8,3	0,71
парацентральная	8*	16,0*	0	0	2,09
2. Апоплексия плаценты	0	0	1	4,2	0,49
3. Субамниальная гематома	8*	16,0*	0	0	2,09

Примечание: * – статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Для субамниальной гематомы, выявленной в 16,0% случаев (8), характерно образование полости, расположенной между плацентарными оболочками и ворсинчатым хорионом и заполненной форменными элементами крови (рис. 7, а). Краевая (рис. 7, б) и центральная (рис. 7, в) отслойки диагностированы в равном количестве плацент – по пять, что в совокупности составило 20,0%.

Максимальное количество очаговых отслоек произошло в парацентральной (рис. 7, г) отделе (16,0% (8 плацент), $p < 0,05$). Базальная пластинка плаценты в зоне отслойки была фрагментирована или разрушена. Ворсины хориона прилежали непосредственно к формирующейся гематоме, состоящей из фибрина и форменных элементов крови, включающих тромбоциты, эритроциты и единичные лейкоциты.

Хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения в плацентах пациенток основной группы представлены хроническими геморрагическими инфарктами и сформированными афункциональными зонами (рис. 8, а), имеющими тенденцию к увеличению по сравнению с таковыми

в группе контроля. Достоверно увеличивалось число плодовых нарушений кровообращения с формированием псевдоинфарктов (рис. 8, б) в основной группе до 56,0% (28 плацент) в отличие от 41,7% (10 плацент) в группе контроля ($p < 0,05$). Количественно-процентное сопоставление частоты расстройств материнского и плодового кровообращения в основной группе показало преобладание нарушений плодового кровотока (28/18 плацент или 56,0/36,0%) в плацентах женщин с НДСТ.

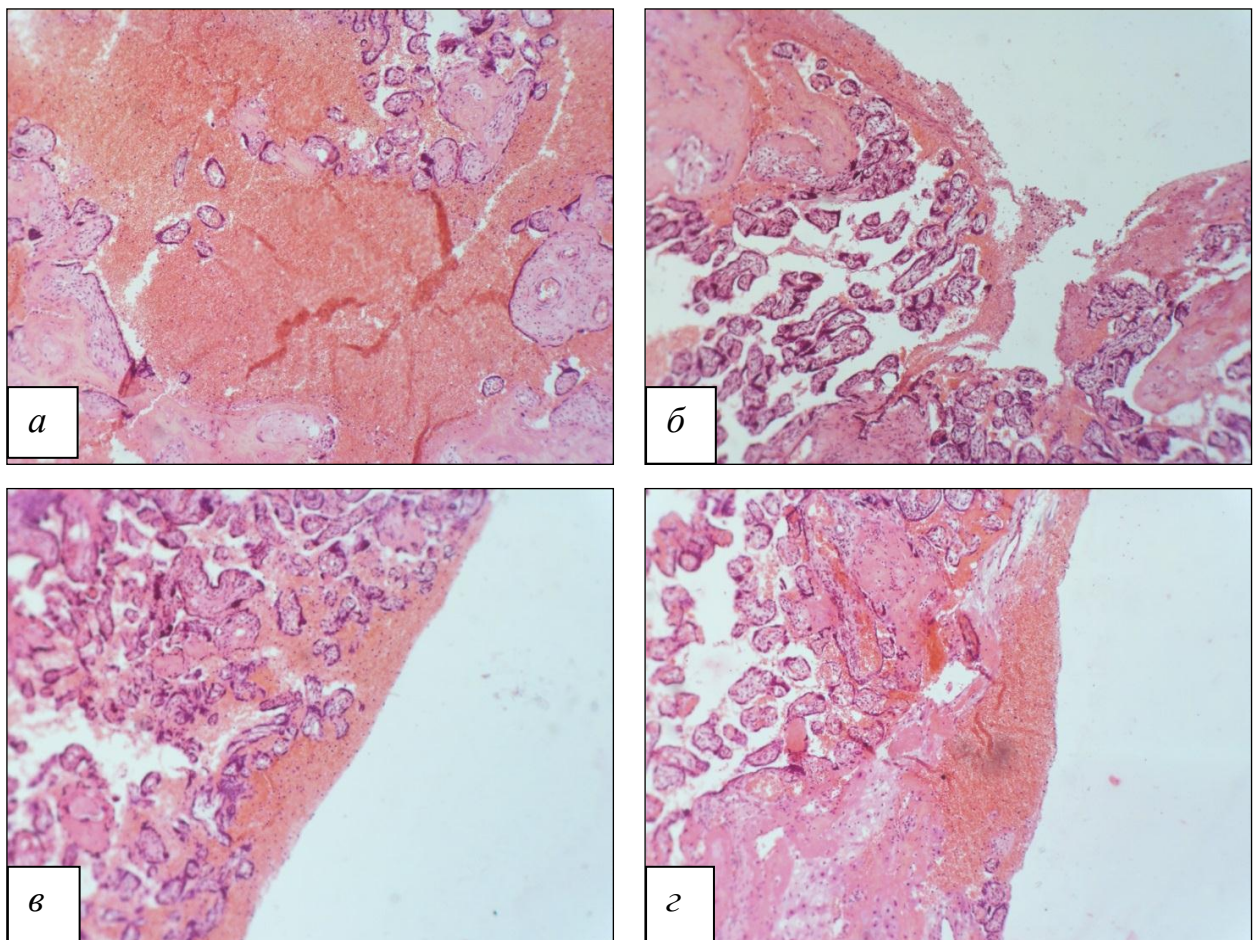


Рисунок 7 – Острые нарушения маточного и плацентарного кровообращения в последах женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани:

- а* – субамниальная гематома со смещением и разъединением ворсинчатого хориона. Окр. гематоксилином и эозином. СМ $\times 100$; *б* – очаговая краевая отслойка нормально расположенной плаценты. Деструкции материнской части плаценты. Окр. гематоксилином и эозином. СМ $\times 100$; *в* – очаговая отслойка нормально расположенной плаценты в центральном отделе плаценты. Окр. гематоксилином и эозином. СМ $\times 100$; *г* – крупноочаговая отслойка нормально расположенной плаценты в парацентральной отделе плаценты. Окр. гематоксилином и эозином. СМ $\times 100$

Расстройства материнского кровотока в сочетании с афункциональными зонами способствуют развитию венозной гиперемии, в условиях которой эпителий ворсин не только дистрофически изменяется, но и некротизируется. Именно некроз эпителиальных структур в последующем инициирует отложение фибрина с формированием плодовых (ишемических) некрозов. В некротических зонах плацент у пациенток с НДСТ накапливаются соли кальция (рис. 8, *в*) и постепенно формируются многочисленные сливающиеся петрификаты (рис. 8, *г*), обнаруженные в 52,0% (26 плацент) случаев, что достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе – 33,3% (8) ($p < 0,05$).

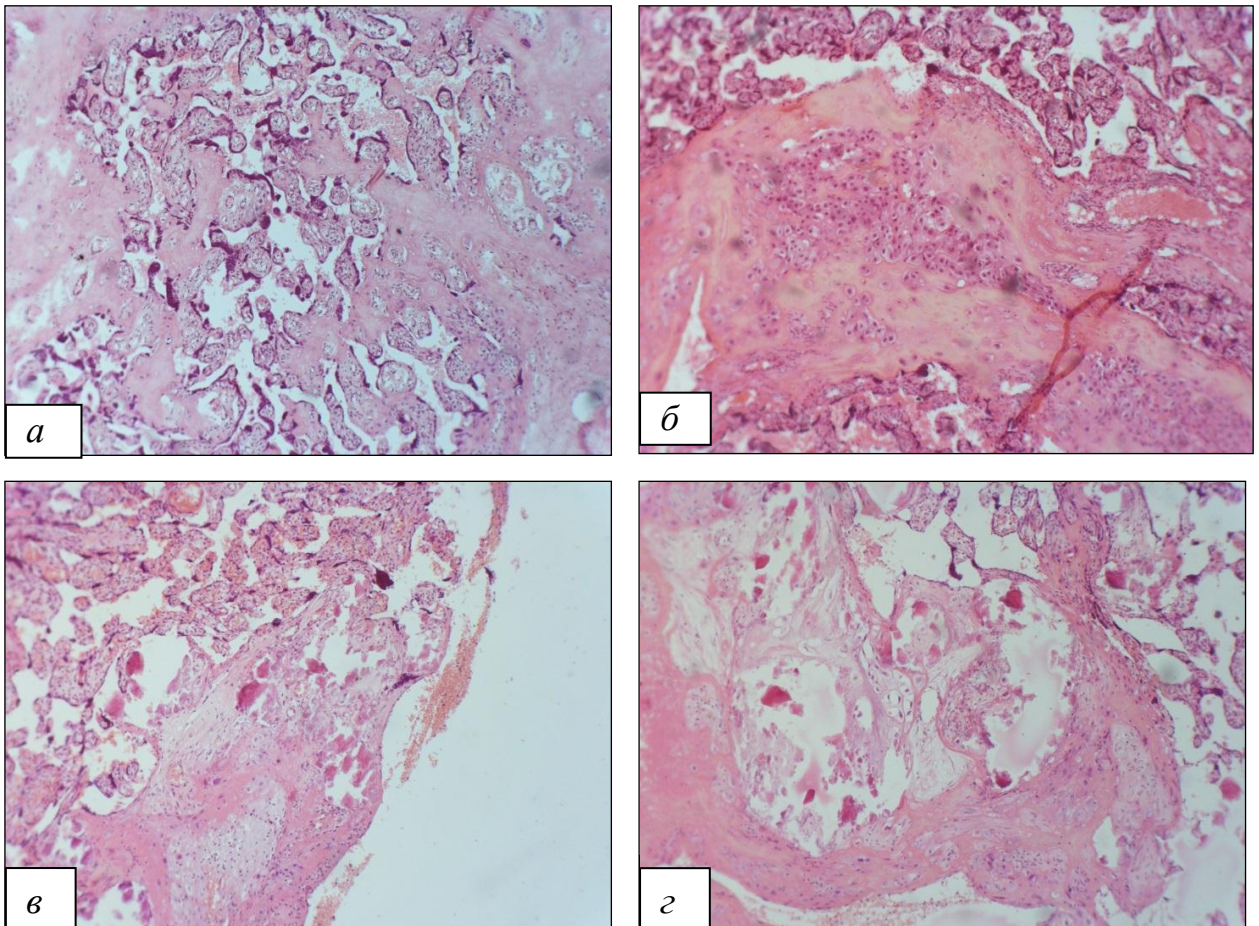


Рисунок 8 – Хронические нарушения материнского и плодового кровообращения, исходы некрозов в плацентах пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани:

а – формирующаяся афункциональная зона в парацентральном отделе ворсинчатого хориона. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *б* – субхориально расположенный ишемический (плодовый) инфаркт. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *в* – отложение солей кальция в зонах деструкции и некроза базальной децидуальной оболочки.

Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; z – накопление солей кальция с формированием многочисленных пертификатов. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100

В условиях некроза микроворсинок и клеток синцитиотрофобласта, их десквамации и последующей блокады трофобластического покрова ворсин фибрином нарушаются все виды трансплацентарного обмена. Нарушение газообмена приводит к внутриутробной гипоксии. Возникающий трофический дисбаланс реализуется в синдром внутриутробной задержки развития.

В последах у пациенток при НДСТ наряду с расстройствами материнского и плодового кровообращения встречались воспалительные изменения. По локализации острого воспалительного процесса следует выделить базальный децидуит – в 42,0% случаев (23 плаценты), внеплацентарный амниохорионит – 32,0% (18), плацентарный амниохорионит – 30,0% (15), виллузит терминальных ворсин – 14,0% (7) и интервиллузит – 4,0% (2). Острое воспаление в различных компонентах последа вызвано бактериальной и вирусно-бактериальной флорой. Воспалительные изменения в последах одинаково часто встречались у пациенток как основной, так и контрольной группы.

Наряду с острым выявлены признаки хронического воспаления. Поствоспалительный склероз плацентарных оболочек (рис. 9, *а*), стромы терминальных ворсин и пертификация зон некроза одинаково часто диагностированы в последах женщин обеих групп. Вместе с тем исходы хронического воспаления, в первую очередь петрификаты как результат метаболической дистрофии, выявлены в 26 плацентах (52,0%).

В базальной пластинке 20 последов (40,0%) от женщин с НДСТ диагностировано иммунное воспаление, сопровождающееся фибриноидным некрозом (рис. 9, *б*) и лимфоцитарной инфильтрацией. Вероятно, при НДСТ наряду с генетическими факторами, регулирующими формирование и созревание соединительной ткани, существенную роль в формировании дисплазии играют иммунные факторы, в первую очередь, провоспалительные.

В плацентах, полученных от пациенток с НДСТ, диагностированы нарушения созревания ворсинчатого хориона. В единичных случаях встреча-

лись варианты промежуточных незрелых, промежуточных дифференцированных, хаотично расположенных и склерозированных ворсин, варианты преждевременного созревания и диссоциированного развития ворсин в котиледонах. Последний вариант диагностирован в большей части плацент – в 42.0% случаев (21 плацента).

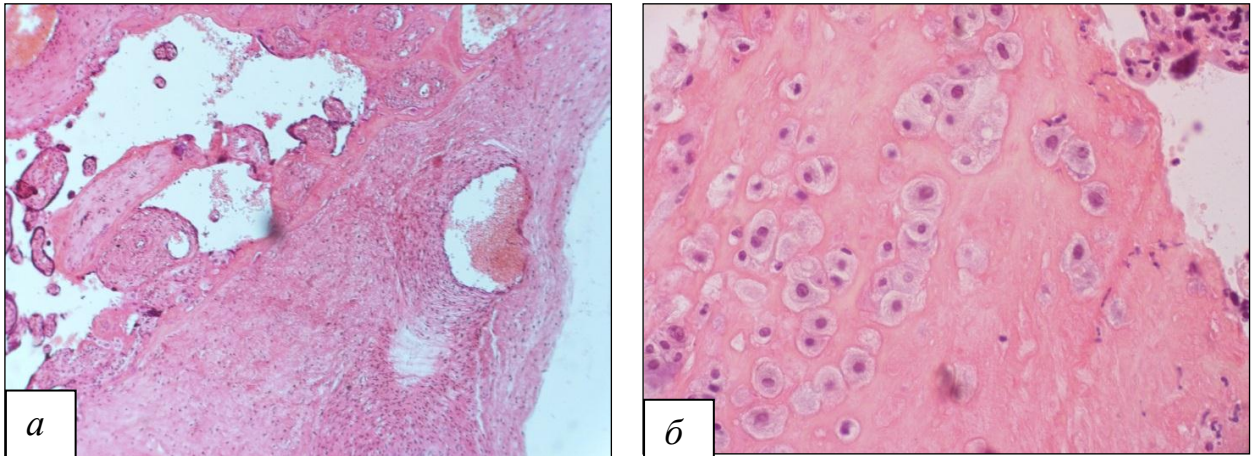


Рисунок 9 – Склероз и иммунное воспаление в структурных компонентах плаценты пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани:
а – распространенный склероз плацентарных оболочек, сопровождающийся гиповаскуляризацией. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *б* – избыточное накопление фибрина с замещением децидуальных клеток в базальной децидуальной оболочке при иммунном воспалении. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100

Структурной основой данного варианта является нарушение созревания СТ в ворсинах, что сопровождается неравномерным созреванием промежуточных и терминальных ветвей в различных котиледонах ворсинчатого хориона (рис. 10, *а*). Наряду с хорошо васкуляризированными терминальными ворсинами со зрелой стромой встречались ворсины, находящиеся на различных этапах созревания: мелкие ворсины со склерозированной стромой, хаотично расположенные терминальные ворсины (рис. 10, *б*), единичные эмбриональные, промежуточные незрелые и промежуточные зрелые ворсины. Несмотря на полиморфизм структуры и степень зрелости стромы ворсин при диссоциированном нарушении созревания, в плацентах преобладали промежуточные незрелые и недифференцированные терминальные ворсины. К структурным особенностям следует отнести: увеличение диаметра терми-

нальных ворсин до размера промежуточных за счет преобладания в строме рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 10, *в*), с немногочисленными мелкими центрально расположенными капиллярами. Кроме того, в строме ворсин содержалось большое количество клеток Кащенко – Гофбауэра с расширенными вокруг них стромальными каналами (рис. 10, *г*), представляющими особую миграционную систему, предназначенную в основном для перемещения клеток и транспорта жидкости. Локализация в строме нескольких клеток Кащенко – Гофбауэра с дилатированными стромальными каналами создавала картину отёка стромы в ворсинах.

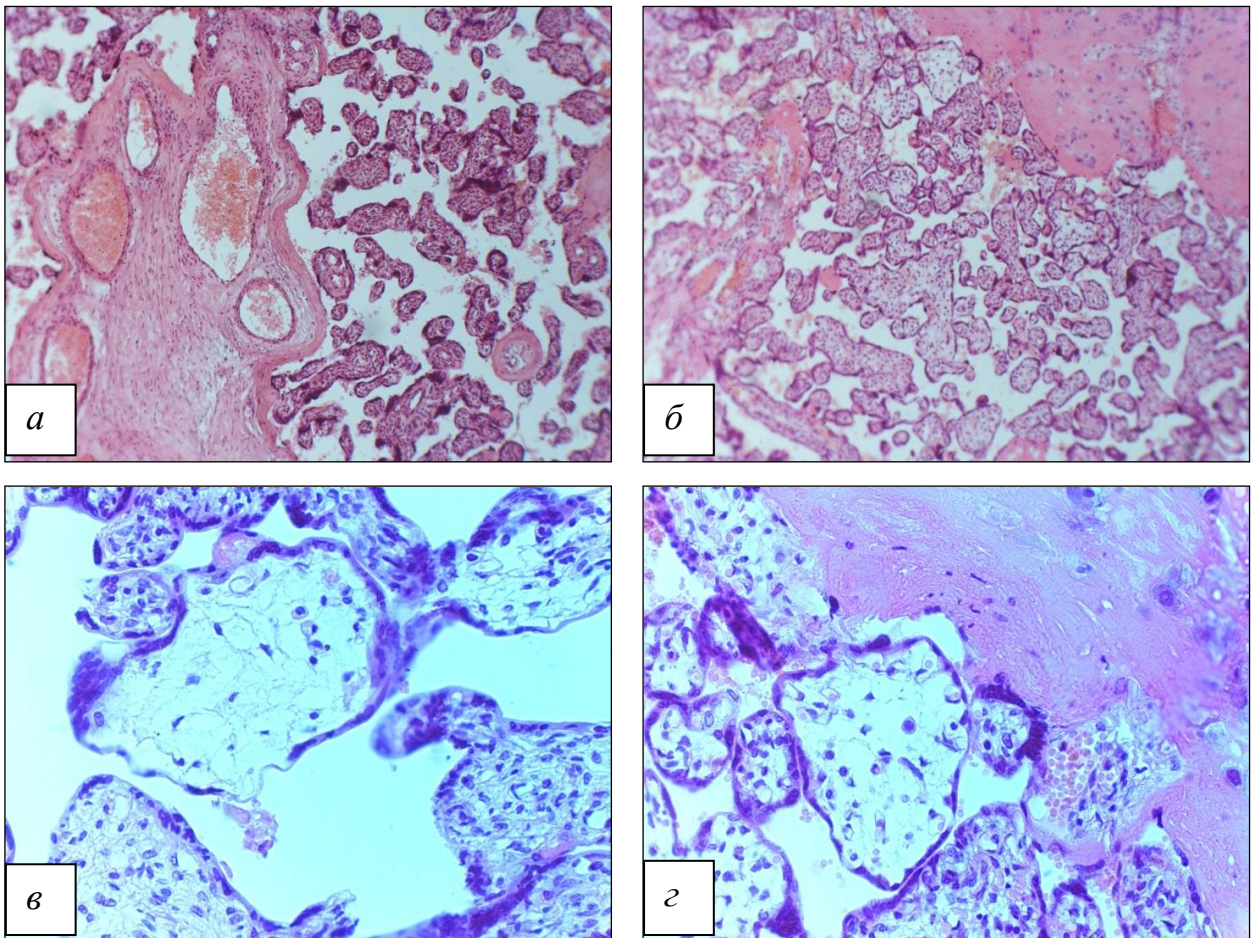


Рисунок 10 – Наиболее часто встречающиеся варианты нарушений созревания ворсинчатого хориона в плацентах женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: *а* – вариант диссоциированного нарушения развития ворсинчатого хориона в котиледонах. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *б* – мелкие в результате склероза стромы, хаотично расположенные терминальные ворсины. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; *в* – строма терминальных ворсин, представленная рыхлой волокнистой соединительной тканью. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 400; *г* – гиперплазия клеток

Кашенко – Гофбауэра и расширение стромальных каналов клеток, расположенных в незрелой строме. Окр. гематоксилином и эозином. СМ × 400

Результатом адаптивных и компенсаторных процессов в плацентах женщин основной группы являлись синцитиальные почки (рис. 11, *а*), синцитио-капиллярные мембраны, очаговая гиперплазия терминальных ворсин и капилляров в них (рис. 11, *б*). В плацентах женщин с НДСТ достоверно чаще встречался такой вариант компенсаторных процессов, как гиперплазия (рис. 11, *в*) терминальных ворсин – в 44,0% случаев (22 плаценты; $p < 0,05$).

Статистически достоверен такой признак, как дизадаптивные изменения в виде поствоспалительной гиповаскуляризации терминальных ворсин с исходом в склероз стромы – 36,0% случаев (18 плацент) (рис. 11, *г*).

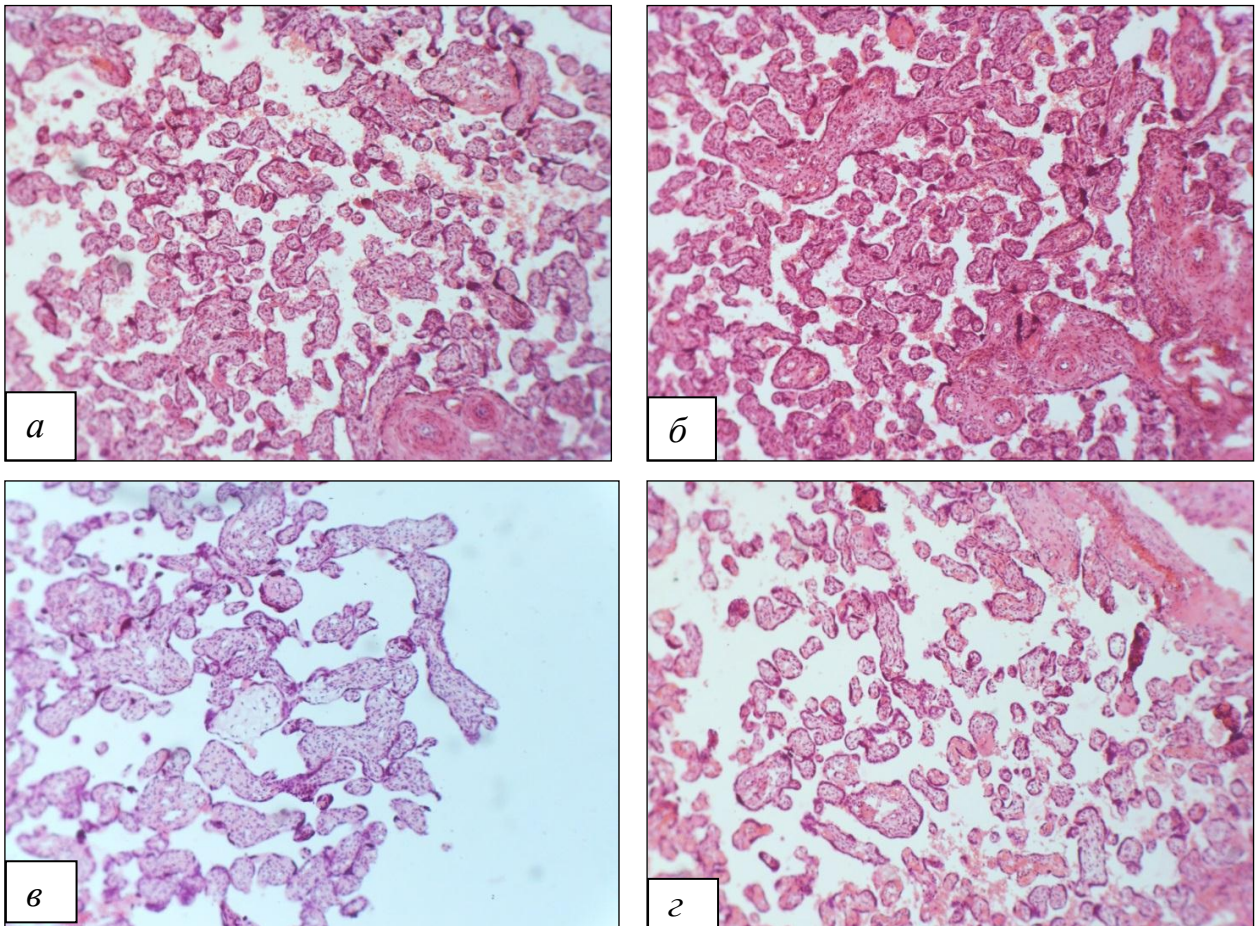


Рисунок 11 – Адаптивные и компенсаторные процессы в плацентах пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани:

а – пролиферация синцитиотрофобласта с формированием «синцитиальных почек». Окр. гематоксилином и эозином. СМ × 100; *б* – очаговая гиперплазия терминальных ворсин. Окр. гематоксилином и эозином. СМ × 100; *в* – гиперплазия промежуточных

незрелых ворсин. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100; z – гиповаскуляризация и склероз стромы терминальных ворсин. Окр. гематоксилином и эозином. СМ \times 100

С одинаковой частотой в плацентах пациенток основной и контрольной групп диагностированы приспособительные процессы в виде полнокровия капилляров промежуточных и терминальных ворсин, а также гипоплазии терминальных ворсин, обусловленные генуинными нарушениями либо в ряде случаев поствоспалительным склерозом.

Соотношение частоты диагностированных в последах адаптивных и компенсаторных процессов к деструктивно-дисциркуляторным и воспалительным изменениям позволило выделить три стадии хронической ПН [79, 80]. Компенсированная стадия хронической ПН в основной группе диагностирована в 36,0% случаев (18 плацент) против 58,3% (14) – в контрольной ($p > 0,05$); субкомпенсированная – в 60,0% (30) и 41,7% (10) случаев соответственно ($p < 0,05$); декомпенсированная была выявлена в 4,0% случаев (2 плаценты) только в основной группе.

Таким образом, основными патоморфологическими изменениями в последах от женщин с НДСТ являются вариант диссоциированного нарушения развития ворсинчатого хориона, аномалии формирования стенок сосудов пуповины, стволовых и промежуточных ворсин, иммунное воспаление в материнской части последа с исходом в обызвествление. К не менее значимым структурным изменениям последа при НДСТ следует отнести гиперплазию плаценты с увеличением линейных параметров, аномалии формы органа и прикрепления пуповины.

Проведенное иммуногистохимическое исследование COLIV и COLIII типов, а также ММП-9 позволило установить особенности локализации коллагенов и металлопротеиназы в исследуемых структурах последа. Максимальная экспрессия COLIV в плацентах пациенток контрольной группы выявлена на мембранах и в соединительной ткани артерий (рис. 12, *a*) и вены (рис. 12, *б*) пуповины, капилляров терминальных ворсин (рис. 13, *a*) и субэн-

дотелиально – в артериях стволовых ворсин (рис. 13, б). В структурах плаценты у женщин с НДСТ установлено уменьшение удельного объема COLIV в 1,3 раза – с 11,0 [10,05–11,17] до 8,0 [8,26–9,11] ($p = 0,012$), по сравнению с контролем. Выявлено статистически достоверное снижение содержания зрелых форм COLIV-позитивных компонентов в базальных мембранах и соединительной ткани артерий (рис. 12, в) ($p = 0,0006$) и вены (рис. 12, з) ($p = 0,01$) пуповины, в базальных мембранах капилляров терминальных ворсин (рис. 13, в), артериях стволовых ворсин (табл. 16, рис. 13, з). По аналогии с сосудами пуповины при НДСТ толщина коллаген-позитивных структур в базальных мембранах сосудов стволовых ворсин, в частности артерий (рис. 12, з), уменьшилась с 10,1 [9,14–10,03] в контрольной группе до 6,0 [5,67–7,02] при $p = 0,0006$.

В мембранах вен структур последа отмечено двукратное уменьшение ($p = 0,004$) COLIV-позитивных компонентов до 4,0 [4,37–6,01]. В группе контроля данный показатель составил 8,02 [7,27–8,06].

Таблица 16 – Сравнительный удельный объем и толщина коллаген-IV-позитивных структур в компонентах последа

Структуры последа	Контрольная группа (n = 5)	Основная группа (n = 10)	p
Толщина COLIV + базальной мембраны артерий стволовых ворсин, мкм	10 [9–10]	6 [5–7]	0,000666
Толщина COLIV + базальной мембраны вен стволовых ворсин, мкм	8 [7–8]	4 [4–6]	0,004662
Удельный объем COLIV + структур плаценты, %	11 [10–11]	8 [8–9]	0,012654
Толщина COLIV + базальной мембраны артерий пуповины, мкм	20 [19–20]	13 [12–15]	0,000666
Толщина COLIV + базальной	17 [16–18]	8 [7–11]	0,019314

мембраны вены пуповины, мкм			
-----------------------------	--	--	--

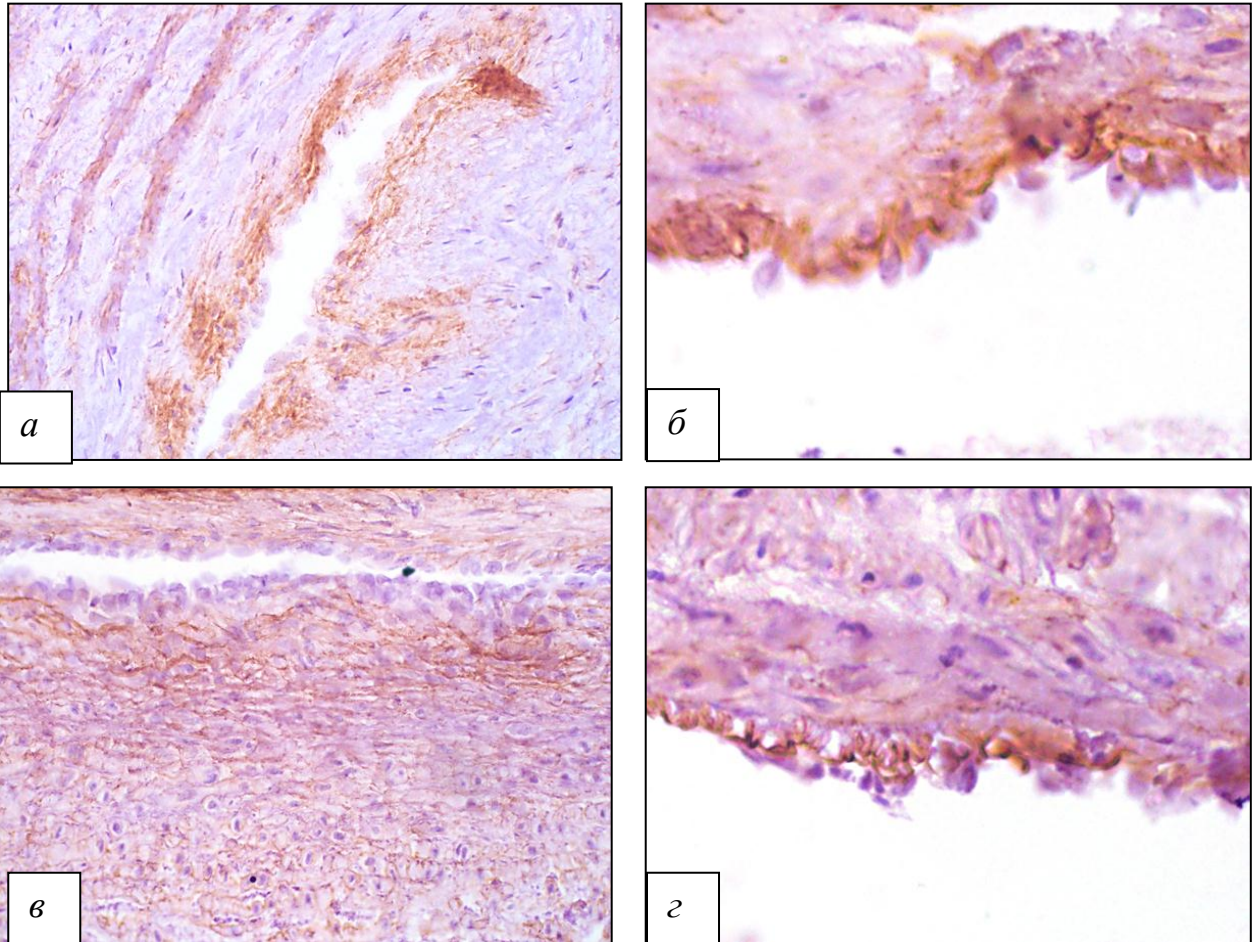


Рисунок 12 – Экспрессия коллагена IV типа в структурах последа у пациенток контрольной группы и у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Иммунопероксидазный метод: *а* – максимальная экспрессия коллагена IV типа в базальной мембране и субэпителиальной соединительной ткани артерии пуповины в контрольной группе. Иммуногистохимический метод, СМ \times 100; *б* – умеренная экспрессия коллагена IV типа в базальной мембране и соединительной ткани вены пуповины в контрольной группе. Иммуногистохимический метод, СМ \times 400; *в* – минимальная экспрессия коллагена IV типа с нарушением пространственной ориентации (разволокнение) в базальной мембране и субэпителиальной соединительной ткани артерии пуповины при недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, СМ \times 400 \times 400; *г* – умеренная экспрессия коллагена IV типа в базальной мембране и соединительной ткани вены пуповины при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, СМ \times 400

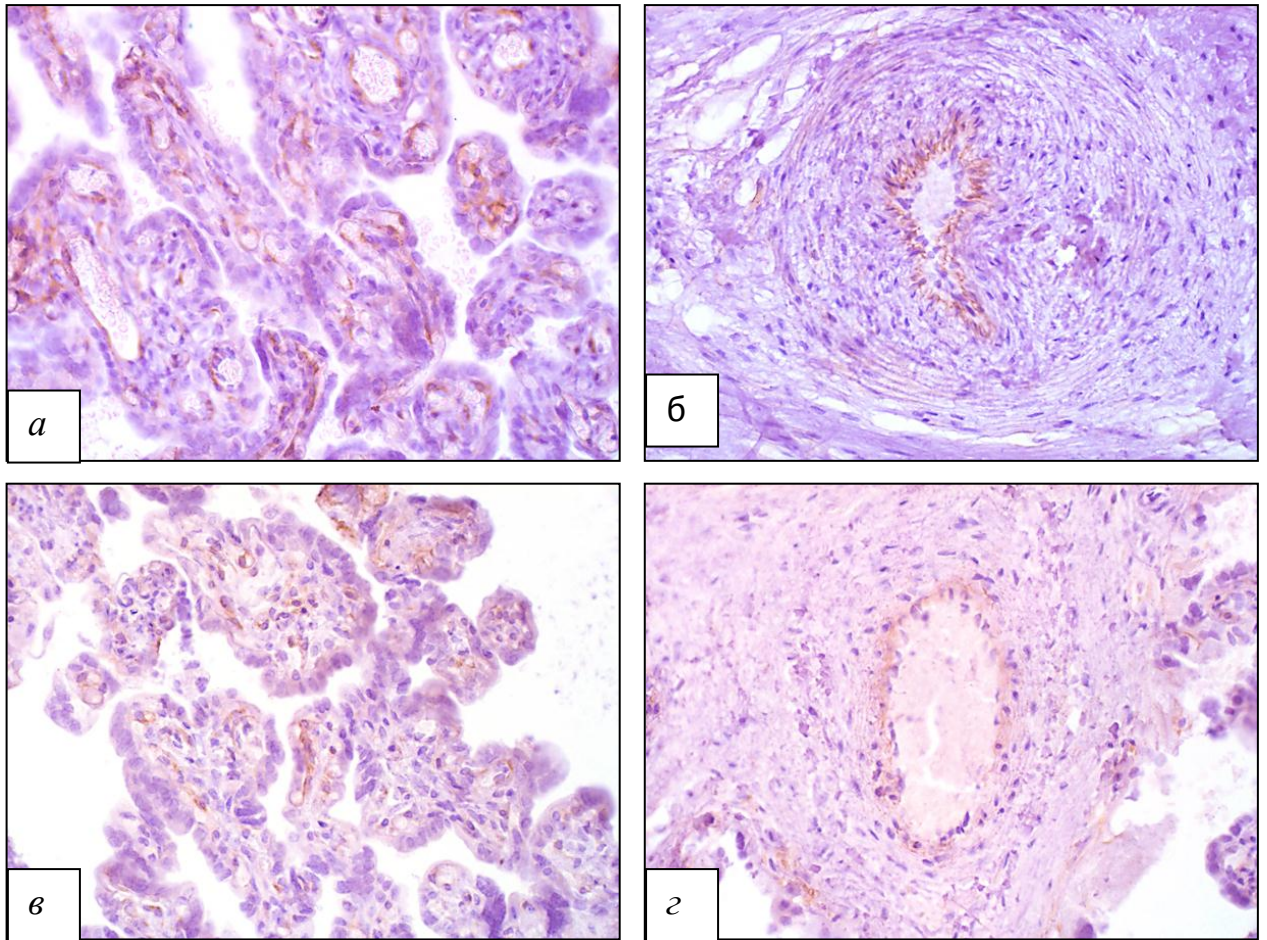


Рисунок 13 – Экспрессия коллагена IV типа в структурах последа у женщин контрольной группы и пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Иммунопероксидазный метод: *а* – максимальная экспрессия коллагена IV типа в мембранах капилляров терминальных ворсин в контрольной группе.

Иммуногистохимический метод, $СМ \times 400$; *б* – максимальная экспрессия субэндотелиального коллагена IV в артерии стволовой ворсины третьего порядка контрольной группы. Иммуногистохимический метод, $СМ \times 400$; *в* – умеренная экспрессия коллагена IV типа в мембранах капилляров терминальных ворсин при дисплазии соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, $СМ \times 400$; *г* – минимальная экспрессия коллагена IV типа в артерии стволовой ворсины при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, $СМ \times 400$

ИГХ структур последа и экспрессии зрелых форм COLIII с расчетом его удельного объема и оценкой COLIII-позитивных структур в эндотелиальных мембранах сосудов артериального и венозного русла позволяет конста-

тировать, что существует общая закономерность достоверного снижения экспрессии COLIII во всех изучаемых структурах последа (табл. 17).

Таблица 17 – Сравнительный удельный объём и толщина коллаген-III-позитивных структур в компонентах последа

Структуры последа	Контрольная группа (n = 5)	Основная группа (n = 10)	p
Толщина COLIII + субэндотелиальных волокнистых структур артерий стволых ворсин, мкм	5,5 [5,4–6]	4,8 [4,4–5,1]	0,039960
Толщина COLIII + субэндотелиальных волокнистых структур вен стволых ворсин, мкм	4,6 [4,3–4,7]	3,6 [3,4–4]	0,019314
Удельный объём COLIII + структур плаценты, %	6,3 [6–6,3]	5,0 [4,7–5,3]	0,039960
Толщина COLIII + субэндотелиальных волокнистых структур артерий пуповины, мкм	7,1 [6,6–7,9]	4,9 [4,6–5,6]	0,039960
Толщина COLIII + субэндотелиальных волокнистых структур вены пуповины, мкм	7,7 [7,6–7,8]	4,7 [4,4–5,5]	0,000666

Удельный объём COLIII-позитивных структур в исследуемых компонентах плаценты у женщин с НДСТ уменьшался до [5,0 (4,7–5,3)] при [6,3 (6,0–6,3)] усл. ед. у пациенток контрольной группы ($p = 0,03$). В артериях пуповины толщина субэндотелиальных COLIII-позитивных структур при НДСТ уменьшалась в 1,4 раза, достигая [4,9 (4,6–5,6)] мкм при [7,1 (6,6–7,9)] мкм – в контрольной группе ($p = 0,03$). Идентичные изменения экспрессии COLIII-позитивных структур выявлены в вене пуповины со статистически достоверным уменьшением толщины волокнистых структур в мембранах эндотелия до [4,7 (4,4–5,5)] мкм ($p = 0,00006$). Подобно артериальным и венозным сосудам пуповины, в артериях ($p = 0,03$) и венах

($p = 0,01$) стволых ворсин ворсинчатого хориона достоверно уменьшалась толщина COLIII-позитивных структур в мембранах эндотелия.

Диапазон экспрессии матричной ММП-9 в последах пациенток контрольной группы в 2,6 раза превышает таковой у коллагенов.

Экспрессия ММП-9 визуализируется в одиннадцати различных структурах последов пациенток контрольной группы. Максимальная экспрессия ММП-9 наблюдалась в фибриноиде любой локализации, в базальных мембранах вены пуповины и артерий стволых ворсин (табл. 18). Умеренная экспрессия ММП-9 с тенденцией к уменьшению установлена в эндотелии капилляров терминальных ворсин, артерий пуповины и вен стволых ворсин, стромальных клетках вартонова студня, трофобласте терминальных ворсин.

Таблица 18 – Индекс экспрессии матричной металлопротеиназы-9 в исследуемых структурах последа с расчётом медианы и межквартильного интервала

Структуры последа	Контрольная группа (n = 5)	Основная группа (n = 10)	p
Эндотелий артерий стволых ворсин	180 [160–180]	130 [110–180]	0,254412
Эндотелий вен стволых ворсин	140 [80–180]	140 [110–180]	0,678655
Эндотелий капилляров терминальных ворсин	160 [120–180]	130 [110–160]	0,439560
Трофобласт терминальных ворсин	120 [110–210]	220 [190–250]	0,039960
Стромальные клетки терминальных ворсин	80 [70–90]	105 [100–150]	0,004662
Фибриноид плаценты	200 [150–200]	175 [150–200]	0,767899
Эндотелий артерий пуповины	150 [120–180]	155 [150–180]	0,767899
Миоциты артерий пуповины	58 [57–64]	128 [96–164]	0,000666
Эндотелий вены пуповины	180 [180–200]	260 [240–290]	0,007992
Миоциты вены пуповины	74 [72–82]	125 [110–136]	0,001332

Стромальные клетки вартонова студня	133 [122–142]	148 [124–174]	0,370962
--	---------------	---------------	----------

Экспрессия ММП-9 минимальна в стромальных клетках терминальных ворсин, миоцитах вены (рис. 14, *а*) и артерий пуповины, в клетках и строме вартонова студня пупочного канатика (рис. 14, *б*), в эндотелии вены пуповины (рис. 15, *б*), на фоне недостоверного повышения экспрессии в эндотелии капилляров терминальных ворсин (рис. 15, *а*).

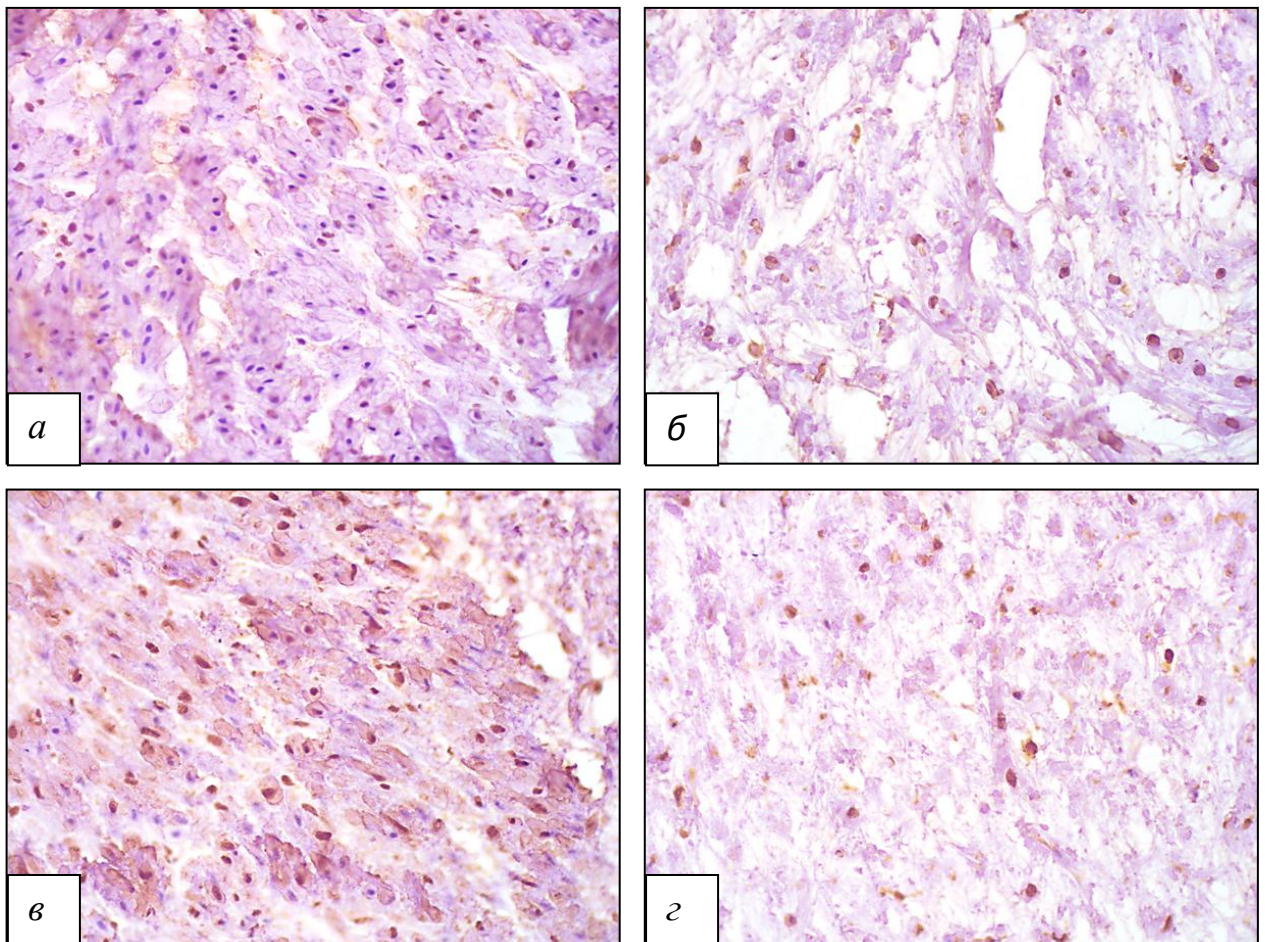


Рисунок 14 – Экспрессия матричной металлопротеиназы-9 в структурах последов пациенток контрольной группы и женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Иммунопероксидазный метод: *а* – минимальная экспрессия матричной металлопротеиназы-9 в миоцитах вены пуповины пациенток контрольной группы. Иммуногистохимический метод, СМ × 400; *б* – умеренная экспрессия матричной металлопротеиназы-9 в клеточно-стромальных структурах вартонова студня женщин контрольной группы. Иммуногистохимический метод, СМ × 400; *в* – максимальная экспрессия матричной металлопротеиназы-9 в миоциты вены пуповины при дисплазии соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, СМ × 400; *г* – повышение экспрессии

матриксной металлопротеиназы-9 в клеточно-стромальных структурах вартонова студня при дисплазии соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, СМ \times 400

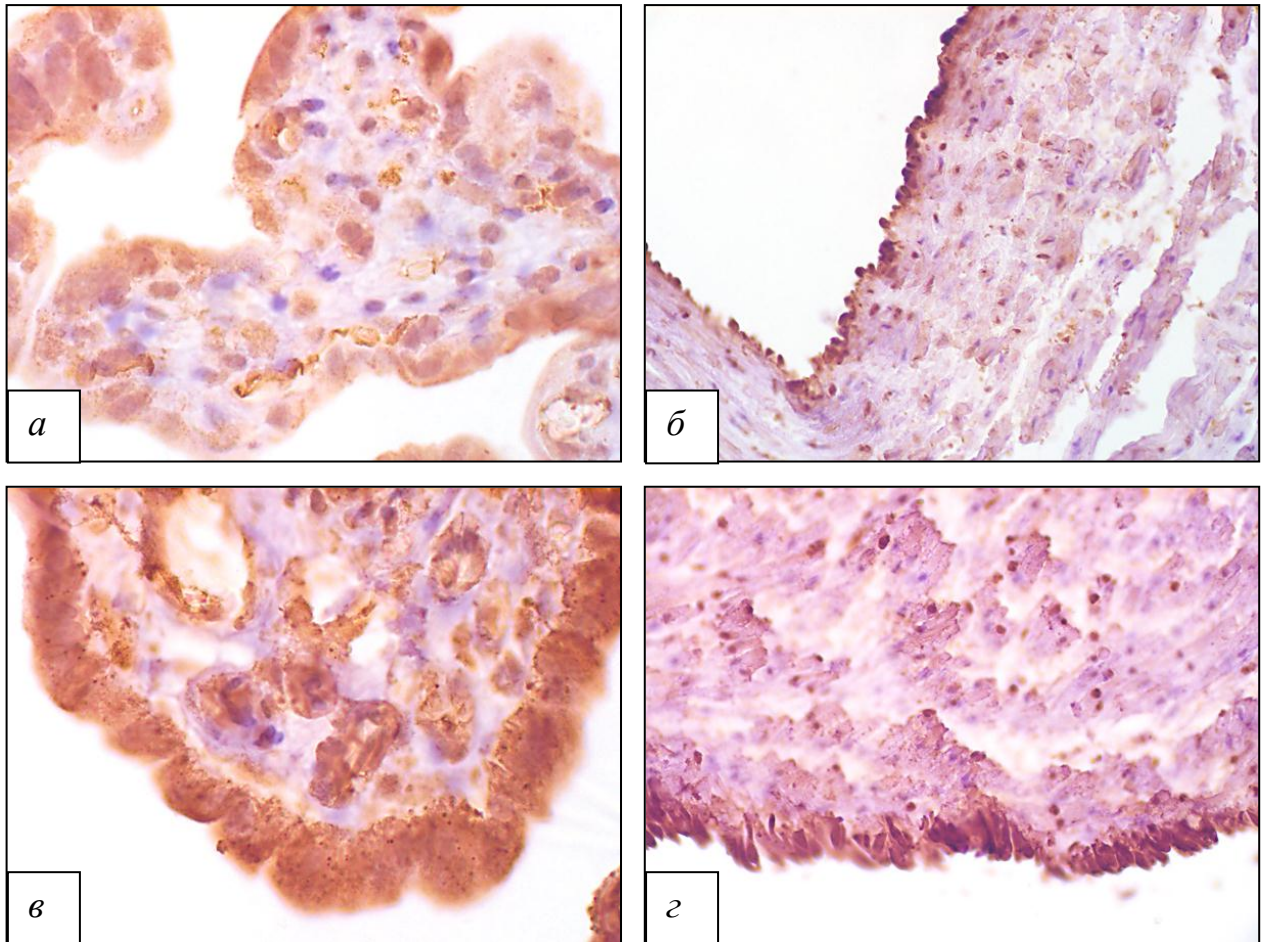


Рисунок 15 – Экспрессия металлопротеиназы-9 в структурах последов в контрольной группе и при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Имунопероксидазный метод: *а* – максимальная экспрессия металлопротеиназы-9 в эндотелии капилляров терминальных ворсин пациенток контрольной группы.

Иммуногистохимический метод, СМ \times 400; *б* – умеренная экспрессия металлопротеиназы-9 в эндотелии вены пуповины пациенток контрольной группы. Иммуногистохимический метод, СМ \times 400; *в* – снижение экспрессии металлопротеиназы-9 в эндотелии капилляров терминальных ворсин при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Иммуногистохимический метод, СМ \times 1000; *г* – повышение экспрессии металлопротеиназы-9 в эндотелии вены пуповины при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Иммуногистохимический метод, СМ \times 400

В плацентах от женщин с НДСТ экспрессия ММР-9 имеет разнонаправленный характер. В четырёх из одиннадцати изучаемых структур после-

да, таких как плацентарный фибриноид, эндотелий вен, артерий стволовых ворсин и капилляров терминальных ворсин экспрессия MMP-9 имеет недостоверную тенденцию к снижению (см. табл. 18). Практически во всех структурах плацент от женщин с НДСТ, в том числе в миоцитах вены пуповины (см. рис. 14, в), в клетках стромы и соединительной ткани вартонова студня (см. рис. 14, г), в эндотелии вены пуповины (см. рис. 15, г) экспрессия MMP-9 повышается. Только в эндотелии капилляров терминальных ворсин экспрессия MMP-9 снижается (см. рис. 15, г). При этом в таких структурах, как стромальные клетки вартонова студня и эндотелии артерий пуповины, увеличение экспрессии статистически недостоверно. Вместе с тем статистически достоверно по возрастающей повышается индекс экспрессии MMP-9 в 2,2 раза в миоцитах артерий пуповины ($p = 0,0006$), в 1,8 раза – в трофобласте терминальных ворсин ($p = 0,03$), в 1,7 раза – в миоцитах вены пуповины ($p = 0,001$), в 1,4 раза – в эндотелии вены пуповины ($p = 0,007$), и в 1,3 раза – в стромальных клетках терминальных ворсин ($p = 0,004$).

Таким образом, сопоставление результатов ИГХ зрелых форм COLIV, COLIII в структурах последов пациенток основной и контрольной групп свидетельствует о достоверном снижении удельного объема коллагенов в плацентах женщин с НДСТ. Уменьшение толщины базальных мембран в плацентарных сосудах артериального, венозного русла и пупочного канатика связано со снижением удельного объема за счет деградации коллагенов, особенно COLL IV типа. О прогрессирующей деградации коллагенов свидетельствует увеличение экспрессии MMP-9 в структурах вены и артерий пуповины, а также терминальных ворсин. Максимальная экспрессия MMP-9 наблюдалась в последах, полученных от пациенток с НДСТ, в миоцитах артерий пуповины, в эндотелии и субэндотелиальных структурах вены пуповины и трофобласте, включая базальные мембраны, терминальных ворсин.

Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

5.1. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани и их клиническая значимость в ее диагностике у беременных

Известно, что степень выраженности НДСТ определяется количеством внешних и висцеральных проявлений [19, 22, 32, 44, 82, 83, 134]. Наиболее характерными признаками НДСТ у беременных исследованных групп были гипермобильность суставов, арахнодактилия, гиперэластичность кожи, тонкая кожа, «готическое» нёбо, астенический синдром, пролапс митрального клапана, вегетососудистая дистония по гипотоническому типу и варикозная болезнь вен нижних конечностей (табл. 19).

Таблица 19 – Частота проявлений дисплазии соединительной ткани у беременных исследованных групп

Проявление ДСТ	Беременные с НДСТ (n = 90)		Беременные без НДСТ (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Гипермобильность суставов	29	32,2**	2	4,0
Диспропорция размеров пальцев рук	27	30**	7	14,0
Арахнодактилия	13	14,4**	0	0
Сколиотическая осанка	20	22,2	7	14,0
Гиперэластичность кожи	13	14,4**	0	0
Тонкая кожа	25	27,8**	2	4,0
Готическое нёбо	12	13,3**	0	0
Астенический синдром	20	22,2*	5	10,0
Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу	20	22,2*	5	10,0
ПМК I степени без регургитации	17	18,9**	0	0
Варикозное расширение вен нижних конечностей	20	22,2*	6	12,0
Миопия	18	20,0	8	16,0

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В структуре других проявлений ДСТ, отмеченных только у беременных основной группы, преобладали маркеры дисплазии желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы: дискинезия желчевыводящих путей – в 28,9% случаев (26), расширение геморроидальных вен – в 28,9% (26), искривление носовой перегородки – в 28,9% (26), сколиоз и стрии – по 22,2% (20), келоидные рубцы – в 20,0% (18), ложные хорды – в 11,1% (10), гастроэзофагорефлюксная болезнь – в 10,0% (9), сколиоз – в 8,9% (8), врожденный вывих бедра и кососмещенный таз – в 7,8% (7), плоскостопие – 7,8% (7), правосторонний нефроптоз – в 7,8% (7), пролапс гениталий 1-й степени после первых родов – в 6,7% (6) ($p < 0,05$). Также только у женщин основной группы отмечались гипотония мышц – в 3,3% (3), поливалентная аллергия – в 3,3% (3).

Отсутствие единого подхода к диагностике НДСТ зачастую приводит к гипердиагностике и включению в группу НДСТ различных диспластических синдромов и фенотипов. Вопросы диагностики ДСТ у беременных и, соответственно, прогнозирования исходов беременности у данной категории пациенток представляют большой интерес. Диагностические признаки НДСТ должны отвечать следующим требованиям:

- признак должен быть легко узнаваем при внешнем обследовании пациенток;
- критерий должен встречаться достаточно часто у пациенток с подтвержденной НДСТ;
- признак должен обладать высокой информативностью: маркер НДСТ должен встречаться как можно чаще среди пациенток с подтвержденной НДСТ и как можно реже – среди здоровых пациенток (контрольная группа);
- для диагностики НДСТ целесообразно использовать минимально возможное число высокоинформативных признаков;
- набор диагностических критериев должен иметь высокую чувствительность (идентифицировать максимально возможное число пациенток с

подтвержденной НДСТ) и специфичность (делать минимальное число ложнопозитивных постановок диагноза на контрольной группе пациенток без НДСТ).

Используемый в настоящем исследовании метод интеллектуального анализа данных позволил разработать способ диагностики НДСТ у беременных (патент № 2539996 от 11.12.2014 «Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных»). Прогноз осуществляют на основе 16 высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга, включающих фенотипические (фены) и висцеральные маркеры ДСТ, и при наличии двух и более признаков прогнозируют наличие НДСТ у беременной.

Данная схема диагностики ДСТ характеризуется высокой чувствительностью (94 из 100% женщин основной группы) и специфичностью (100%, т. е. ни одного ложнопозитивного диагноза в контрольной группе).

Анализ метрических сгущений (рис. 16) показал существование двух идентифицируемых сгущений: кластер высокоинформативных признаков (1–11) и кластер низкоинформативных признаков (15–26). Информативность признаков была рассчитана на основе стандартного статистического критерия χ^2 . Оказалось, что именно признаки 1–11 в первом сгущении («кластер высокоинформативных признаков») наиболее полно отвечают сформулированным в разделе требованиям к признакам для диагностики НДСТ, в то время как признаки второго кластера уступают признакам 1-го сгущения по каждому из требований.

Анализ информативности проявлений НДСТ позволил установить перечень высокоинформативных (табл. 20) и низкоинформативных признаков (табл. 21) и рассчитать их относительный вес и ранг. Вес признаков НДСТ был рассчитан как $0,1 \cdot \chi^2 + 0,8$, а ранг признаков определялся при тестировании условия разрешимости по Ю. И. Журавлёву. Признаки первого и второго ранга формировали набор наиболее информативных проявлений, необходимых для получения максимальной чувствительности диагностики.

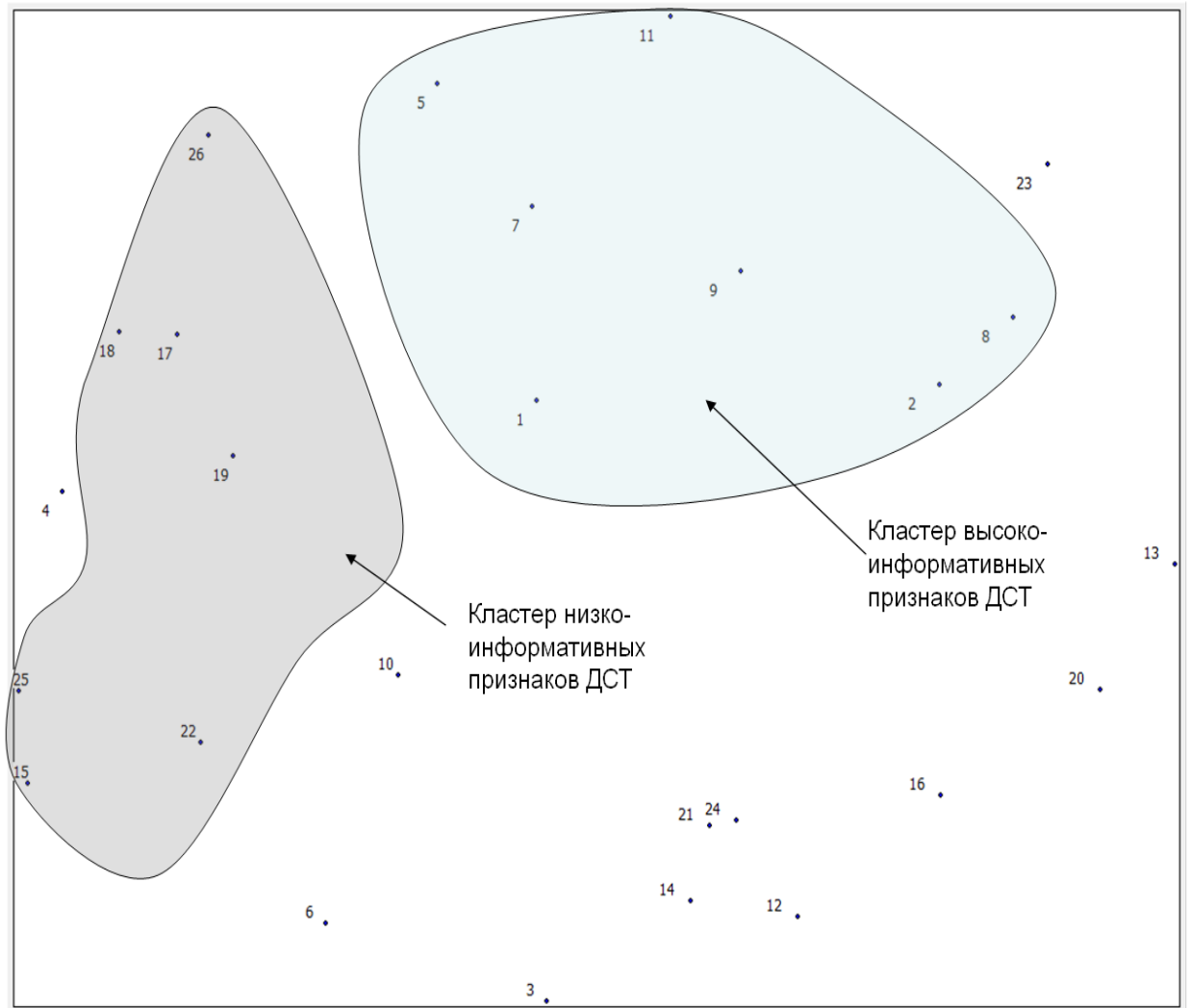


Рисунок 16 – Метрические сгущения на карте взаимодействий между различными признаками дисплазии соединительной ткани

Проведенный анализ показал, что такие широко известные признаки ДСТ, как «диспропорция размеров пальцев рук», «сколиотическая осанка» и «миопия», зачастую связываемые с ДСТ, представляют весьма незначительный интерес с точки зрения диагностики ДСТ, так как они встречаются достаточно часто и у пациенток без этой патологии (табл. 20) и поэтому характеризуются низкой диагностической информативностью. Полученные данные (табл. 21) также подчеркивают относительность «статистической значимости» тех или иных ассоциаций ввиду того, что значения p изменяются в достаточно широком диапазоне (от 0,001 до 0,33) и в то же время ни один из этих признаков не имеет принципиального значения для диагностики ДСТ.

Таблица 20 – Высокоинформативные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных

№	Признак ДСТ	n ₁	n ₂	P (t-тест)	χ^2	P (χ^2)	Вес	Ранг
1	Гипермобильность суставов	29	2	$1,3 \cdot 10^{-8}$	22	$2 \cdot 10^{-6}$	3	1
2	Тонкая кожа	25	2	$9,3 \cdot 10^{-7}$	17	$4 \cdot 10^{-5}$	2,5	1
3	Зубы: дефекты в дентине, ямки, желобки	25	2	$9,3 \cdot 10^{-7}$	17	$4 \cdot 10^{-5}$	2,5	1
4	Астенический синдром	20	0	$2,7 \cdot 10^{-7}$	17	$4 \cdot 10^{-5}$	2,5	1
5	Пролапс митрального клапана	17	0	$3,1 \cdot 10^{-6}$	14	0,0002	2,2	1
6	Варикозная болезнь вен нижних конечностей	15	0	$1,5 \cdot 10^{-5}$	12	0,0007	2	1
7	Арахнодактилия	13	0	$6,3 \cdot 10^{-5}$	10	0,002	1,8	2
8	Гиперрастяжимость кожи	13	0	$6,3 \cdot 10^{-5}$	10	0,002	1,8	2
9	Готическое небо	12	0	0,0001	9	0,003	1,7	2
10	Стрии	9	0	0,0009	6	0,01	1,4	2
11	Сколиоз	8	0	0,002	6	0,02	1,4	2
12	Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому или гипотоническому типу	8	0	0,002	6	0,02	1,4	2
13	Искривление носовой перегородки	7	0	0,003	5	0,03	1,3	2
14	Систолический шум при аускультации сердца, обусловленный МАРС	7	0	0,0034	5	0,03	1,3	2
15	Врожденный вывих бедра	5	0	0,012	3	0,07	1,1	2
16	Келоидные рубцы	5	0	0,012	3	0,07	1,1	2
17	Асимметрия ушных раковин	4	0	0,02	2	0,1	<1	3
18	Паховая грыжа	4	0	0,02	2	0,1	<1	3
19	Ложные хорды	4	0	0,02	2	0,1	<1	3
20	Замедленное заживление	4	0	0,02	2	0,1	<1	3
21	Парестезии, мышечно-тетанический спазм, зябкость (как проявление астенического синдрома или сколиоза)	4	0	0,02	2	0,1	<1	3
22	Пролапс гениталий	3	0	0,04	2	0,2	<1	3
23	Гипотония мышц	3	0	0,04	2	0,2	<1	3
24	Утолщение ногтевых фаланг	3	0	0,04	2	0,2	<1	3
25	Кососмещенный таз	3	0	0,04	2	0,2	<1	3
26	Плоскостопие	3	0	0,04	2	0,2	<1	3

Примечание. n₁ – число пациенток с данным признаком в группе с ДСТ; n₂ – число пациенток с данным признаком в группе без ДСТ.

Таблица 21 – Низкоинформативные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных

Признак ДСТ	n ₁	n ₂	χ^2	P (χ^2)
Диспропорция размеров пальцев рук	22	7	3,9	0,048
Сколиотическая осанка	20	7	2,7	0,09
Миопия	18	8	0,9	0,33

Примечание. n₁ – число пациенток с данным признаком в группе с ДСТ; n₂ – число пациенток с данным признаком в группе без ДСТ.

Анализ частоты встречаемости признаков различного ранга у пациенток с НДСТ и в контрольной группе (рис. 17) позволил сделать выводы, важные для разработки эффективных диагностических критериев. Во-первых, число признаков НДСТ 1–3 рангов (фены 1–26) у любой пациентки в контрольной группе не превышало одного. Поэтому правило для диагностики НДСТ (т. е. для отделения всех ложнопозитивных диагнозов в контрольной группе от диагнозов у пациенток с НДСТ) должно включать требование «число признаков больше или равно двум».

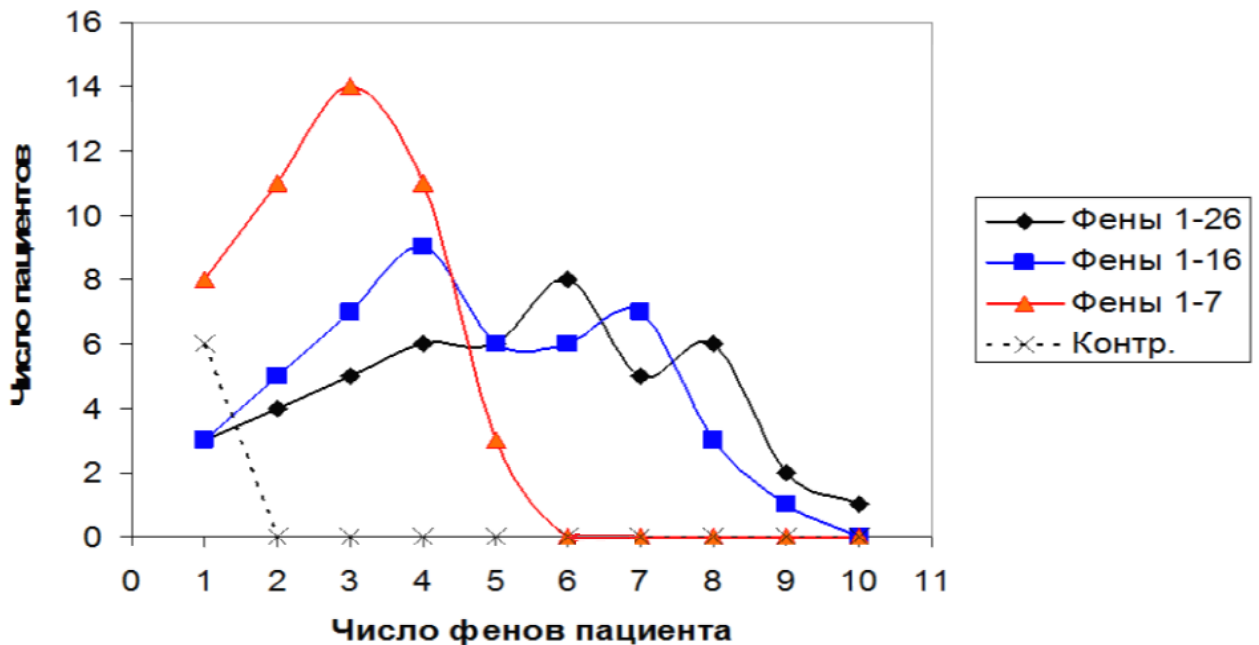


Рисунок 17 – Распределение признаков у пациенток основной и контрольной групп: 1–26 – все признаки (1-го, 2-го и 3-го ранга); 1–16 – высокоинформативные признаки 1-го и 2-го рангов; 1–7 – высокоинформативные признаки только 1-го ранга

Во-вторых, при использовании как всех признаков (1–26), так и только высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга (1–16), среднее количество признаков, приходящихся на пациентку, было одинаковое и составило $4,8 \pm 3,0$. Число ложнопозитивных диагнозов (т. е. число пациенток с НДСТ, которые имели только один признак) было равно трем в обоих случаях (признаки 1–26 и 1–16). Число ложнопозитивных диагнозов возросло и было выявлено у 8 пациенток с одним признаком 1-го ранга (признаки 1–7). Таким образом, для диагностики наиболее приемлемо использовать высокоинформативные признаки и 1-го и 2-го рангов (признаки 1–16).

Анализ информативности и частоты встречаемости признаков НДСТ позволил сформулировать весьма простую и в то же время достаточно эффективную схему диагностики НДСТ, которая включает 16 высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга. Можно предположить наличие у пациентки НДСТ, если выявлено не менее двух из 16 высокоинформативных признаков. Схема характеризуется высокой чувствительностью – 94% и специфичностью – 100%.

Придерживаясь данной схемы диагностики НДСТ у беременных, т. е. выявляя два и более из 16 высокоинформативных признаков, например гипермобильность суставов, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др., участковый акушер-гинеколог может составить подробный план обследования для уточнения диагноза с целью прогнозирования и профилактики осложнений беременности, родов, послеродового периода и получить относительно здорового ребенка.

5.2. Кластеры корреляций изучаемых клинических и лабораторных показателей

В ходе настоящего исследования для каждой из пациенток был собран массив из 265 параметров, включающих антропометрические, демографиче-

ские, клинико-лабораторные и другие данные. Такой массив данных соответствует $265 \times 264 = 69960$ парных корреляций параметров, $265 \times 264 \times 263 = 1,8 \times 10^7$ – тройственных корреляций. При использовании стандартных статистических подходов невозможно получить наглядное визуальное представление всех этих взаимодействий между собой. Применяемый в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив корреляций на одной диаграмме, называемой «метрической картой исследования» (рис. 18). Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими параметрами.

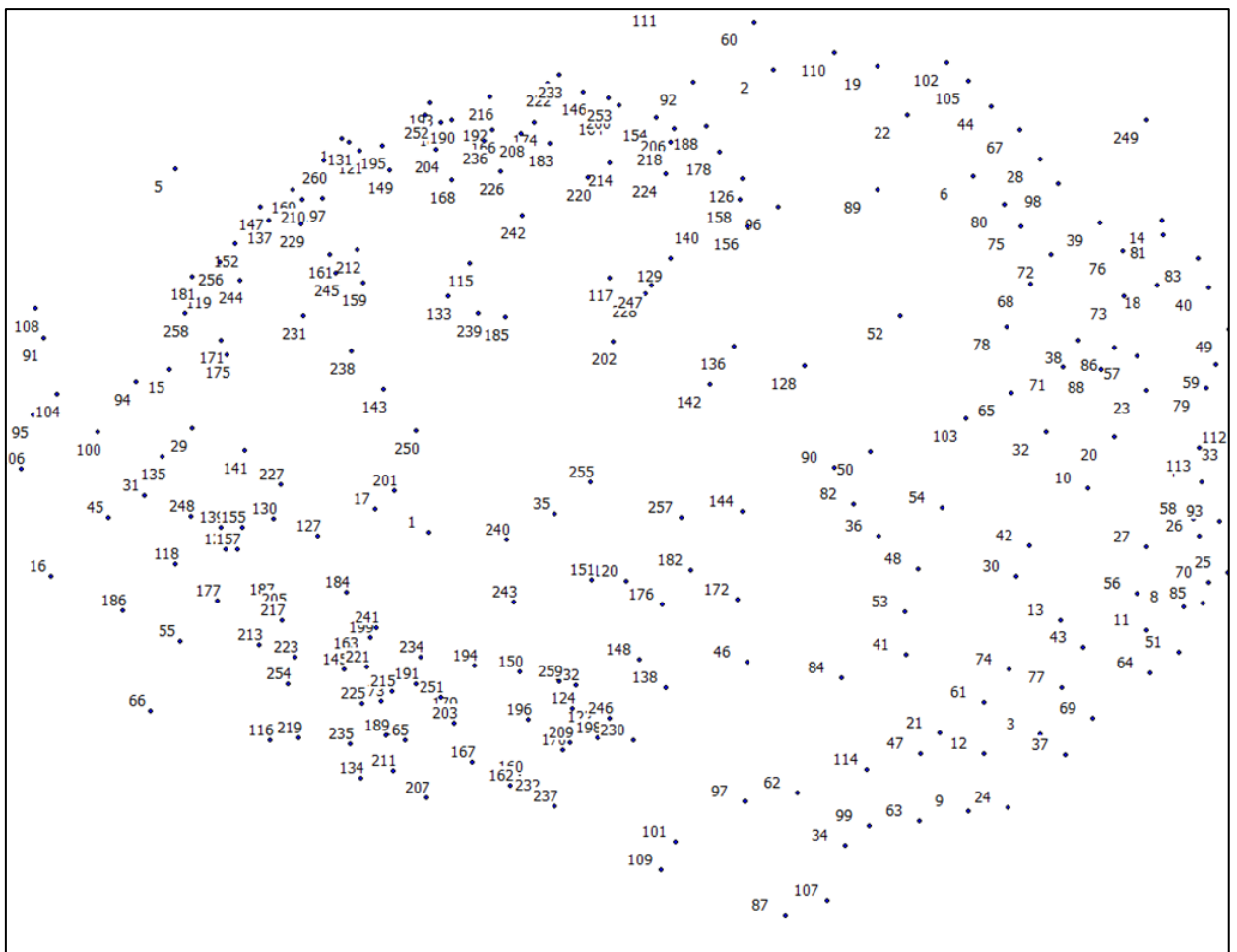


Рисунок 18 – Метрическая карта, полученная в результате настоящего исследования

Примечание. Карта построена на основании χ^2 метрики (см. методы).

Точки на метрической карте отображают изучаемые параметры.

Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых параметров: чем ближе точки, тем сильнее взаимодействие

В данном исследовании достоверные корреляции были установлены между частотой встречаемости у пациенток «девиации мизинцев» и «тонкой кожи» ($p = 0,06$), «сколиотической осанки» и «тонкой кожи» ($p = 0,009$), сколиоза и роста более 165 см ($p = 0,0011$).

Было выявлено, что признаки соединительнотканной дисплазии, коррелирующие с определенной патологией, могут служить своего рода ее предикторами. Так, признак «тонкая кожа» был связан с развитием плацентарной недостаточности ($p = 0,013$) и быстрыми родами ($p = 0,01$).

Обращает внимание существование достоверных корреляций между уровнем магния в крови, наличием отдельных проявлений НДСТ и акушерской патологией у обследованных. Так, сниженное содержание магния (менее 0,8 ммоль/л) в сыворотке в третьем триместре были достоверно ассоциированы с наличием у пациентки расширения геморроидальных вен ($p = 0,023$), большей, чем у женщин контрольной группы, общей кровопотерей в родах ($193,3 \pm 11,82$ мл в группе с НДСТ и $133,3 \pm 3,34$ мл – в контроле, $p < 0,01$) и при операции кесарева сечения ($812,5 \pm 38,6$ и $707,7 \pm 309$ мл соответственно, $p < 0,05$). Аналогичная достоверная ассоциация была выявлена с церебральной ишемией новорожденного ($p = 0,007$), при этом уровень магния в сыворотке в третьем триместре менее 0,8 ммоль/л свидетельствовал о повышении риска развития церебральной ишемии у новорожденного в 11 раз (ОР – 10,8, 95% ДИ – 1,6–70).

В настоящем исследовании были установлены ассоциации проявлений НДСТ не только с осложнениями беременности, но и с состоянием новорожденного. Например, наличие у пациентки ПМК соответствовало семикратному повышению риска развития кольпита ($p = 0,021$). Наличие ПМК также соответствовало шестикратному повышению риска отклонений в течении периода постнатальной адаптации ребенка ($p = 0,025$).

Наличие у пациенток ВСД по гипотоническому типу оказывало широкий спектр воздействий на течение беременности и состояние новорожден-

ного, а также соответствовало семикратному риску развития угрозы прерывания беременности ($p = 0,038$) и шестикратному риску возникновения плацентарной недостаточности ($p = 0,023$). ВСД по гипотоническому типу была ассоциирована с наличием отклонений в течении периода постнатальной адаптации ребенка ($p = 0,0073$). В настоящем исследовании ВСД была достоверно ассоциирована со такими фенами НДСТ, как «гипермобильность суставов» ($p = 0,054$), «диспропорция размеров пальцев рук» ($p = 0,0068$), «тонкая кожа» ($p = 0,0011$) и такими проявлениями НДСТ, как кариес ($p = 0,058$) и варикозная болезнь вен нижних конечностей ($p = 0,05$).

Такой фен, как «гиперрастяжимость кожи» был ассоциирован с гипомagneмией (менее 0,8 ммоль/л) ($p = 0,07$), повышенными уровнями реструктурирования соединительной ткани (содержание оксипролина сыворотки – более 3,40 нг/мл, $p = 0,08$).

Таким образом, полученные корреляции указывают на комплекс клинически признаков НДСТ, осложнений беременности и родов, состояния новорожденного и биохимических параметров крови.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Соединительная ткань объединяет в единое целое различные органы и ткани организма. Поэтому от метаболических процессов, происходящих в СТ, будут зависеть процессы адаптации организма, стабильность структуры и функции органов и систем. Обладая многофункциональностью, СТ не может оставаться интактной к физиологическим и патологическим воздействиям [24, 32, 44, 82, 83, 135]. Структурные изменения в самой СТ отличаются стереотипностью. При этом ее поражение провоцирует возникновение вторичных нарушений в организме в целом, что приводит к развитию заболеваний с прогрессирующим течением. Уникальность структуры СТ предполагает возможность включения в патологический процесс и репродуктивной системы, что в свою очередь может неблагоприятно повлиять на течение гестационного процесса.

В настоящей работе было проведено сравнительное исследование беременных с НДСТ (основная группа, $n = 90$) и без данной патологии (контрольная группа, $n = 50$). Обе клинические группы имели сходные возрастные и социальные показатели.

Достоверно чаще в основной группе отмечались аномальные маточные кровотечения (у 36,7% (33) женщин основной группы против 14,0% (7) – контрольной, ОР 2,6, ДИ 1,25–5,48, $p < 0,05$), позднее менархе (у 10,0% (9) против 2,0% (1) соответственно, $p < 0,05$) и синдром гиперандрогении (33,3% (30) против 8,0% (4) соответственно, $p < 0,001$). В структуре гинекологической патологии только у беременных с НДСТ отмечался пролапс гениталий – 6,7% (6), возникший после первых родов, чего не было отмечено в контрольной группе ($p < 0,05$).

Действительно, данные современных исследований позволяют считать, что в основе многих заболеваний при НДСТ лежит нарушение взаимодействия системной нейроэндокринной регуляции (гормоны и нейротрансмиттеры) и

местных аутокринных и паракринных механизмов (цитокины и другие медиаторы воспаления). Структурно-функциональная целостность мезенхимальной ткани обеспечивает «бесконфликтную реализацию системных и местных защитных программ» [44]. В данном аспекте важно, что у пациенток с проявлениями ДСТ чаще отмечаются гипоталамопатии [44, 96], которые могут послужить причиной развития указанных особенностей гинекологического анамнеза. НМФ и аномальные маточные кровотечения при НДСТ, как и геморрагический синдром, могут служить одним из проявлений мезенхимальных отклонений, а также быть следствием васкупатии [10, 28, 44]. Имеются данные о том, что при ДСТ отмечается нарушение гормональной активности системы стероидогенеза [44, 96]. Пропалс гениталий является одним из важных диспластических проявлений со стороны репродуктивной системы, обусловлен слабостью связочного аппарата и мышц тазового дна и характеризуется ранней манифестацией, быстрым формированием, выраженностью проявлений, частым развитием ассоциированной патологии органов малого таза и тазового дна [63, 185]. Пациентки с высокой частотой пролиферативных гинекологических заболеваний (миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия), неблагоприятным течением беременности (угроза прерывания, ИЦН), развитием уже в молодом возрасте пролапса гениталий различной степени выраженности обладают так называемой несостоятельностью соединительной ткани [32, 42, 44, 113, 133].

Ретроспективный анализ акушерского анамнеза беременных с НДСТ показал большее число акушерских осложнений. Только у беременных с НДСТ встречались такие особенности анамнеза, как ИЦН – у 6,7% (6) ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе данные осложнения беременности отмечены не были.

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений беременности у женщин с НДСТ в анамнезе: преждевременные роды (11,1% (10) против 2,0% (1) в контрольной группе, $p < 0,05$), быстрые роды (17,8% (16) против

2,0% (1), $p < 0,01$). Только у женщин основной группы в анамнезе имели место ПОНРП в родах – у 6,7% (6) ($p < 0,05$) и раннее послеродовое гипотоническое кровотечение – у 11,1% (10) ($p < 0,01$).

Указанные особенности анамнеза свидетельствуют о роли ДСТ в развитии осложнений беременности. В частности, ИЦН может рассматриваться как следствие несостоятельности СТ шейки матки. По данным литературы, у первобеременных с НДСТ установлена прямая, сильная и достоверная корреляция между степенью фенотипических проявлений ДСТ и частотой возникновения ИЦН [26, 53, 134]. Потери беременности при ДСТ в том числе могли быть обусловлены аномалиями развития матки и инфекцией. Хорошо известна защитная, барьерная функция СТ. Несостоятельность СТ (истончение базальных мембран) приводит к нарушению гистологических барьеров, что способствует инфицированию и развитию неблагоприятных исходов беременности. Патологии сократительной функции миометрия, обусловленные несостоятельностью соединительнотканного каркаса, могут быть причиной развития АД, кровотечений в последовом и послеродовом периодах [44, 48, 49, 51, 53, 73, 74]. Изменения биосинтеза коллагенов, в частности COLIV, отмечающиеся при НДСТ, вызваны истончением базальной мембраны [51, 53, 97], формированием сосудистых мальформаций и развитием ПОНРП.

В настоящем исследовании наличие НДСТ у пациенток приводило к большему числу осложнений настоящей беременности и родов по сравнению таковым в контрольной группе. Так, в основной группе достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались: ретрохориальная гематома в I триместре беременности – у 10,0% (9) женщин, начавшийся выкидыш – у 20,0% (18), ОРЗ во II триместре – у 6,7% (6), многоводие в III триместре – у 6,7% (6), угрожающие преждевременные роды – у 14,4% (13), артериальная гипертензия, вызванная беременностью, без значительной протеинурии – у 10,0% (9), субкомпенсированная ПН в III триместре – у 11,1% (10), симфизиопатия – у 10,0% (9).

Указанные осложнения у пациенток контрольной группы распределились следующим образом: начавшийся выкидыш – у 4,0% (2), угрожающие преждевременные роды – у 4,0% (2), артериальная гипертензия, вызванная беременностью, без значительной протеинурии – у 2,0% (1), субкомпенсированная ПН в III триместре – у 2,0% (1). Следует отметить, что ретрохориальные гематомы, ОРЗ во II триместре, многоводие в III триместре отмечались только у женщин основной группы ($p < 0,05$). В результате проведенного исследования было установлено, что беременные с НДСТ относятся к группе риска развития таких осложнений, как начавшийся выкидыш в I триместре (ОР 6,0, ДИ 1,331–27,048, $p < 0,05$).

Результаты исследований последних лет указывают на негативное влияние НДСТ на течение беременности [9, 14, 25, 32, 48, 49, 51, 53, 62]. Одним из наиболее часто возникающих осложнений может быть угроза прерывания беременности. Данное осложнение является полиэтиологичным. С позиции ДСТ, к развитию данного осложнения и в последующем к формированию ПН могут приводить аномалии развития половых органов, нейрогуморальный дисбаланс, инфицирование вследствие нарушения структуры и функции естественных барьеров и иммуносупрессии, возникающей при беременности, недостаточность магния. Г. И. Нечаева и др. [19, 32, 35, 84] отдельно выделяют синдром иммунологической недостаточности у пациентов с ДСТ, что проявляется высокой частотой хронических воспалительных процессов. Дистрофические изменения, нарушение иммунологической компетентности, дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета являются следствием генетически обусловленной патологии лимфоидной ткани. В механизмах повышения сосудистой проницаемости, кроме неполноценности базальной мембраны, важную роль отводят гиперпродукции иммуноглобулина Е и продуктам активированных нейтрофилов. Нарушением функционирования иммунной системы и снижением барьерных свойств СТ при НДСТ можно объяснить большую частоту возникновения ОРЗ у беременных с НДСТ.

Появление отслоек плодного яйца является фактором риска в отношении формирования преэклампсии, ПН, ЗРП и ПОНРП. Несостоятельность базальной мембраны сосудистой стенки и нарушения системы гемостаза могут приводить к возникновению отслойки плодного яйца на ранних сроках, а также микро- и макроотслоек на более поздних сроках [51, 59, 62]. Артериальная гипертензия, вызванная беременностью, отмечалась достоверно чаще в группе женщин с НДСТ. Развитию артериальной гипертензии у пациенток с НДСТ способствует дисбаланс симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы. Р. Г. Оганов (2003) полагает, что у лиц с НДСТ наблюдается повышенное содержание в крови катехоламинов, что приводит к развитию артериальной гипертензии. Вегетативная дисфункция отмечается у 78,0% пациенток с НДСТ. В формировании данной патологии определенную роль играют генетические факторы, влияющие на метаболизм компонентов СТ и морфологических субстратов, что приводит к изменению функции нейроэндокринной системы [44]. Развитию симфизиопатии у беременных способствуют нарушения минерального обмена, включая обмен магния, а также расслабление соединительнотканного аппарата таза, возникающее как при воздействии на организм прогестерона и релаксина [87], а также при изначально имеющейся несостоятельности соединительной ткани.

Выявленные нами осложнения беременности способствовали развитию ПН и, как следствие, ЗРП в основной группе.

Роды в обеих группах в большинстве случаев были своевременными. Анализ течения родов показывает, что достоверно чаще в основной группе регистрировались такие осложнения, как: раннее излитие околоплодных вод – у 14,4% (13) женщин, быстрые роды – у 6,7% (6), разрывы шейки матки и влагалища – у 10,0% (9), дефект последа – у 10,0% (9), полное плотное прикрепление плаценты – у 6,7% (6), в то время как в контрольной группе раннее излитие околоплодных вод отмечено у 4,0% (2) рожениц, дефект последа – у 2,0% (1); травматизм мягких тканей родового канала, быстрые роды и полное плотное прикрепление плаценты в контрольной группе отсутствовали.

Несвоевременный разрыв плодных оболочек мог быть обусловлен не только несостоятельностью СТ, но и воспалительными процессами, чаще отмечавшимися у беременных основной группы. Более высокая частота акушерского травматизма связана, с одной стороны, с несовершенством опорной функции СТ при НДСТ, а с другой – с бóльшим числом быстрых родов в основной группе [32, 79, 80, 110].

Быстрые роды у женщин с НДСТ отмечены многими исследователями [32, 48, 49, 51, 53]. Вероятно, генез данного осложнения имеет нервно-мышечную природу. Предшествовавшая ПН способствовала развитию гипоксии и ацидоза, что может вызвать местное нарушение микроциркуляции. Это, вероятно, приводит к частичной блокаде хемо- и нейрорецепции, что в свою очередь нарушает сократительную функцию матки. Кроме того, эти осложнения объясняются несостоятельностью соединительнотканного каркаса. С позиций НДСТ можно объяснить такое осложнение, как полное плотное прикрепление плаценты. С одной стороны, это может быть связано с наличием структурных изменений слизистой матки вследствие перенесенных аборт и воспалительных процессов, с другой – возникновение данного осложнения объясняется нарушением взаимодействия компонентов СТ и ее ремоделирования.

В основной группе беременность завершилась своевременными родами через естественные родовые пути в 44,4% случаев, против 76,0% – в контрольной. Сравнительный анализ объема кровопотери в родах через естественные родовые пути показал, что в основной группе величина кровопотери оказалась достоверно более высокой ($193,3 \pm 11,82$ против $133,3 \pm 3,34$ мл в группе контроля, $p < 0,01$), что может быть расценено как проявление геморрагического синдрома вследствие мезенхимальных нарушений [10, 68, 124].

Путем кесарева сечения были родоразрешены 55,6% (50) беременных с НДСТ и 24,0% (12) женщин контрольной группы. Показаниями к оперативному родоразрешению пациенток основной группы послужили: неэффективность медикаментозной коррекции АД – у 6,7% (6), рубец на матке – у 5,6%

(5), причем у 4,4% (4) было выявлено истончение рубца на матке. Патология СТ лежит в основе множества заболеваний человека. У беременных с НДСТ имеется предрасположенность к дезорганизации рубцовой ткани и патологии микроциркуляторного русла с манифестацией изменений и в более крупных сосудах [29, 48, 49]. Другими показаниями были: КУТ 2-й степени – у 5,6% (5), ПОНРП в первом периоде родов – у 13,3% (12), симфизиопатия – у 10,0% (9), миопия высокой степени с изменениями на глазном дне – у 4,4% (4), перинатальные потери в анамнезе – у 2,2% (2). У женщин контрольной группы частота кесарева сечения была в 2 раза ниже – 24,0% (12). Показания к операции были следующими: рубец на матке – у 8,0% (4) беременных, неэффективность медикаментозной коррекции АД – у 6,0% (3), КУТ – у 6,0% (3), симфизиопатия – у 2,0% (1), ПОНРП в родах – у 2% (1) ($p > 0,05$). Только в основной группе отмечалось такое НДСТ-ассоциированное состояние, явившееся показанием к кесареву сечению, как кососмещенный таз – 7,8% (7) беременных ($p < 0,05$). Обращают на себя внимание достоверные различия в общей кровопотере при кесаревом сечении в основной и контрольной группах ($812,5 \pm 38,6$ и $707,69 \pm 30,93$ мл соответственно, $p < 0,05$), что может быть проявлением геморрагического синдрома. Для НДСТ характерен ряд гемостазиологических особенностей — тромбоцитопения с тромбоцитопатией, несостоятельность сосудистой стенки с капиллярными кровотечениями, тенденция к развитию тромбофилических состояний [10, 58, 59, 117, 147, 180, 188, 197, 198].

Нами было проанализировано состояние здоровья новорожденных основной и контрольной групп в раннем неонатальном периоде. В основной группе было достоверно меньше детей, состояние которых при рождении было расценено как удовлетворительное (73,3% (66) новорожденных в основной группе и 92,0% (46) – в контрольной, $p < 0,01$). У детей от матерей с НДСТ достоверно чаще отмечалось состояние средней тяжести при рождении (20,0% (18) и 8,0% (4) соответственно, $p < 0,05$). Тяжелое состояние при

рождении наблюдалось только у 4,4% (4) детей основной группы. Новорожденные от матерей основной группы имели достоверно более низкую оценку на 5-й минуте после рождения ($7,51 \pm 0,1$ и $8,49 \pm 0,1$ балла соответственно, $p < 0,05$). Более низкий балл по шкале Апгар был обусловлен интранатальной асфиксией, задержкой роста плода. От матерей основной группы 4 ребенка родились в состоянии тяжелой асфиксии, которая возникла на фоне ПОНРП в родах [48, 49, 51, 53, 62, 127].

Особого внимания заслуживает достоверно большая частота рождения детей, маловесных к сроку гестации: 21,1% (19) – в основной группе против 4,0% (2) – в контрольной ($p < 0,01$). Гипотрофический вариант ЗРП достоверно чаще отмечался у новорожденных от матерей с НДСТ – у 11,1% (10) против 4,0% (2) – в контрольной группе ($p < 0,05$). Гипопластический вариант имелся только у детей от женщин основной группы – у 10,0% (9) ($p < 0,05$).

Характеризуя особенности состояния здоровья новорожденных исследуемых групп, было выявлено, что кожный геморрагический синдром достоверно чаще отмечался у детей от матерей основной группы – у 11,1% (10) против 2,0% (1) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Превышение уровня стигматизации было выявлено у 22,2% (20) новорожденных от матерей с проявлениями НДСТ и у 10,0% (5) детей контрольной группы ($p < 0,05$). Наиболее часто выявлялись такие стигмы дизэмбриогенеза, как гипертелоризм глаз, приращение мочек ушей, гипертелоризм сосков, макротия, эпикант.

Указанные особенности состояния здоровья новорожденных обусловлены, с одной стороны, предшествовавшей ПН, гипоксией, как хронической, так и остро возникшей, а с другой – наследственной несостоятельностью СТ, в частности, слабостью соединительнотканного каркаса сосудистой стенки [20, 48, 49, 51, 53].

Оценка частоты встречаемости выявила наиболее характерные признаки НДСТ у беременных: гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты

в дентине, астенический синдром, ПМК, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторная дистония, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный МАРС, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы.

В ходе настоящего исследования были установлены достоверные корреляции между распространенностью у пациенток «девиации мизинцев» и «тонкой кожи» ($p = 0,06$), «сколиотической осанки» и «тонкой кожи» ($p = 0,009$), сколиоза и роста более 165 см ($p = 0,0011$). Полученные корреляции указывают на типичный портрет пациентки с НДСТ. Было выявлено, что признаки ДСТ, коррелирующие с определенной патологией, могут служить своего рода ее предикторами. Например, такой признак, как «тонкая кожа», был ассоциирован с развитием ПН ($p = 0,013$) и быстрыми родами ($p = 0,01$). Признак «тонкая кожа» при ДСТ обусловлен нарушением биосинтеза структурных компонентов СТ, в том числе коллагенов. Беременность при НДСТ характеризуется нарушением имплантации, плацентации, частым развитием ПН [48, 49, 51, 53, 74, 97], что может быть связано с нарушением процессов ремоделирования СТ при ДСТ. Однозначного мнения об этиологии быстрых родов не существует. Высказываются предположения о ее причинах и называются некоторые факторы риска развития данной патологии. В частности, указывают на роль невращения при острых и хронических неврозах, перевозбуждения симпатико-адреналовой и холинергической нервной системы, а также преобладающего влияния гормонов материнского происхождения, оказывающих утеротоническое действие. К числу факторов, способствующих бурной родовой деятельности, относят инфекционные, некоторые виды акушерской и соматической патологии, включая и ДСТ [53]. Как было отмечено ранее, в основе многих заболеваний и состояний при НДСТ лежит нарушение кортико-висцеральной регуляции [44], что может приводить к нарушениям сократительной деятельности матки, в том числе и к быстрым родам.

Наличие у пациенток нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу оказывает широкий спектр воздействия на течение беременности и состояние новорожденного, что соответствует семикратному риску развития угрозы прерывания беременности ($p = 0,038$) и шестикратному риску возникновения ПН ($p = 0,023$). Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу была ассоциирована с наличием отклонений в течении периода постнатальной адаптации ребенка ($p = 0,0073$). В настоящем исследовании нейроциркуляторная дистония была достоверно ассоциирована со такими фенами НДСТ, как «гипермобильность суставов» ($p = 0,054$), «диспропорция размеров пальцев рук» ($p = 0,0068$), «тонкая кожа» ($p = 0,0011$), и такими проявлениями НДСТ, как кариес ($p = 0,058$) и варикозная болезнь вен нижних конечностей ($p = 0,05$).

Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу – один из основных признаков ДСТ, который зачастую сочетается не только с другими маркерами сердечно-сосудистой системы, в том числе и варикозной болезнью вен нижних конечностей, но и с проявлениями несостоятельности СТ в опорно-двигательной системе и кожных покровах [3, 30, 32, 39–41, 44]. Снижение маточно-плацентарного кровотока, обусловленное слабостью соединительнотканного каркаса сосудистой стенки, способствует развитию ПН и, как следствие, угрожающего прерывания беременности [48, 49, 51, 54, 97].

В настоящем исследовании были обнаружены не только ассоциации проявлений НДСТ с осложнениями беременности, но и с состоянием новорожденного. Например, наличие у пациентки ПМК соответствовало семикратному повышению риска развития кольпита ($p = 0,021$), а также шестикратному повышению риска формирования отклонений в течении периода постнатальной адаптации ребенка ($p = 0,025$). Известно, что одной из основных функций СТ являются противоинфекционная защита, ограничение тканевых повреждений и репарация. Причиной нарушений в течении периода постнатальной адаптации при вовлечении в процесс сердечно-сосудистой системы может служить предшествовавшая ПН [48, 49, 51, 53].

Многие авторы считают, что диагноз ДСТ в большинстве случаев «виден на глаз» [3, 30, 32, 39–41, 44]. В последующем остается только подтвердить этот диагноз, используя в комплексе данные анамнеза, клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Однако у многих женщин висцеральные проявления НДСТ преобладают над фенотипическими, что требует более тщательного сбора анамнеза и применения инструментальных методов исследования. Известно, что выраженность НДСТ определяется клинической значимостью и числом фенотипических проявлений синдрома НДСТ [3, 30, 32, 39–41, 44]. Отсутствие единого подхода к диагностике НДСТ зачастую приводит к гипердиагностике и включению в группу НДСТ различных диспластических синдромов и фенотипов. В связи с этим в настоящем исследовании был использован метод интеллектуального анализа полученных данных, который позволил разработать способ прогнозирования наличия НДСТ у беременных (патент № 2539996 от 11.12.2014 «Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных»). Прогноз осуществляли на основе 16 высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга, включающих фенотипические (фены) и висцеральные маркеры ДСТ. Анализ информативности и частоты встречаемости признаков НДСТ позволил сформулировать весьма простую и в то же время достаточно эффективную схему диагностики НДСТ. Данная схема включает 16 высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга, таких как: гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты в дентине, астенический синдром, ПМК, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторная дистония, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный МАРС, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы. НДСТ прогнозируют в том случае, если у пациентки найдено не менее двух из 16 высокоинформативных признаков. Данная схема диагностики ДСТ характеризуется высокой чувствительностью – 94% и специфичностью – 100%.

Придерживаясь данной схемы диагностики НДСТ у беременных, т. е. выявляя два и более из 16 высокоинформативных признаков, участковый акушер-гинеколог составит более подробный план обследования данной категории женщин для уточнения диагноза с целью прогнозирования и профилактики возможных осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Кроме оценки клинических проявлений НДСТ и перинатальных исходов в основной группе, нами был проведен анализ биохимических параметров крови: уровень магния в сыворотке крови и эритроцитах, свободного оксипролина в сыворотке крови.

Результаты биохимических исследований показали, что в обеих группах отмечалось колебание показателей сывороточного магния в течение беременности в сторону снижения, однако достоверных различий выявлено не было. Однако следует отметить, что на фоне нормального уровня магния в сыворотке крови у беременных имела место гипомагниемия: в I триместре в основной группе – в 11,5 %, во II – в 19,2%, в III – в 46,2% случаев. У пациенток контрольной группы I триместр характеризовался нормальными показателями этого макроэлемента, гипомагниемия отмечалась только во II и III триместрах в 14,3 и 19,0% случаев соответственно ($p > 0,05$). При изучении динамики содержания магния в сыворотке крови по триместрам у женщин с НДСТ оно достоверно различалось в I и III ($p < 0,001$) и во II и III триместрах ($p < 0,01$). В контрольной группе прослеживалась подобная динамика: достоверные отличия получены в I и III ($p < 0,001$), II и III триместрах ($p < 0,05$). Таким образом, показатели сывороточного магния снижаются к III триместру беременности в обеих группах, что свидетельствует о более высокой потребности в магнии у беременных, особенно при наличии НДСТ [23, 24, 76].

Несмотря на клиническую значимость определения концентрации магния в сыворотке крови, нормальные его значения не исключают общего дефицита данного макроэлемента. Другой методикой, обладающей высокой информативностью, является определение уровня магния в эритроцитах.

Нормальный уровень магния в эритроцитах составляет 1,65–2,65 ммоль/л [24]. У беременных основной группы содержание магния в эритроцитах в течение всех триместров беременности было достоверно ниже такового в контрольной и составило: в I триместре – 1,4 [0,97; 1,69] против 1,70 [1,61; 1,93] ммоль/л ($p < 0,05$), во II – 1,45 [1,20; 1,67] против 1,70 [1,57; 1,80] ммоль/л ($p < 0,01$), в III – 1,20 [0,94; 1,50] против 1,62 [1,45; 1,90] ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно.

Сниженная концентрация магния в эритроцитах в I триместре у пациенток основной группы отмечена в 64,5% случаев, во II – в 70,9%, в III – в 80,6%. В контрольной группе имело место снижение уровня магния в эритроцитах в I триместре – у 31,6% пациенток, во II и III – у 47,4%. Тем не менее при анализе динамики содержания магния в эритроцитах по триместрам было выявлено, что в основной и контрольной группах данный показатель оставался стабильным на протяжении беременности, достоверных различий не получено.

Среди макроэлементов, присутствующих в организме человека, магний является одним из наиболее распространенных (после натрия, калия и кальция). Ионы магния необходимы для поддержания гомеостаза в организме, данный макроэлемент играет чрезвычайно важную роль в межклеточных взаимодействиях, стабилизации ДНК и РНК, белковом синтезе. Ионы магния необходимы для стабилизации некодирующих РНК, в частности транспортной РНК (тРНК). Магниевый дефицит приводит к увеличению количества нестабильных молекул тРНК, что приводит к снижению общей скорости белкового синтеза [24]. Это объясняет более высокий процент случаев ЗРП в наших исследованиях. Кроме того, дефицит магния способствует нарушению способности фибробластов к синтезу коллагена и ускоряет процессы распада уже синтезированных коллагеновых волокон через процессы повышения активности ММП-9. По данным эпидемиологических исследований, в России недостаток магния является одним из наиболее часто встречающихся нутриентных дефицитов, что оказывает влияние на состояние здоровья человека.

Особенно это касается беременных, поскольку в этот период женщины испытывают повышенную потребность в магнии [24, 76]. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Действительно, наличие сколиоза было ассоциировано с достоверным снижением содержания магния в сыворотке крови (менее 0,8 ммоль/л, $p = 0,0073$).

Дефицит магния приводит к широкому спектру осложнений беременности и родов [24, 53, 76, 106]. Проведенные исследования позволяют полагать, что большее число осложнений у пациенток основной группы, таких как угроза прерывания беременности на различных сроках, артериальная гипертензия, вызванная беременностью, умеренная преэклампсия, ПН, ЗРП, может быть связано с диагностированным дефицитом магния. С другой стороны, недостаток магния приводит к нарушению обмена СТ, что особенно важно при НДСТ. Беременность сама по себе является состоянием, сопровождающимся дефицитом этого макроэлемента. Таким образом, и НДСТ, и дефицит магния при беременности, усугубляя друг друга, оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и ее исход.

Любопытно отметить наличие достоверных корреляций между уровнями магния в крови, наличием отдельных проявлений НДСТ и акушерской патологией у обследованных. Так, сниженный уровень магния в сыворотке крови (менее 0,8 ммоль/л) в III триместре был достоверно ассоциирован с наличием у пациентки расширения геморроидальных вен ($p = 0,023$), большей, по сравнению с контрольной группой, общей кровопотерей в родах ($193,3 \pm 11,82$ мл в группе с НДСТ и $133,3 \pm 3,34$ мл – в контроле, $p < 0,01$) и при кесаревом сечении ($812,5 \pm 38,6$ и $707,7 \pm 30,9$ мл соответственно, $p < 0,05$). Аналогичная достоверная ассоциация была выявлена с церебральной ишемией новорожденного ($p = 0,007$), при этом уровень магния в сыворотке в III триместре менее 0,8 ммоль/л свидетельствовал о повышении риска развития церебральной ишемии новорожденного в 11 раз (ОР 10,8, 95% ДИ 1,6–70,0).

Результаты проведенных исследований показали, что содержание магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л является важным прогностическим критерием развития ретрохориальных гематом у беременных с НДСТ, имевших проявления угрожающего выкидыша в I триместре (чувствительность – 87,5%, специфичность – 71,4%). Учитывая высокую практическую значимость полученных данных, нами был предложен способ раннего прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных с НДСТ (патент № 2461833 от 20.09.2012 «Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани»). Кроме того, при снижении содержания магния в эритроцитах в III триместре беременности менее 1,5 ммоль/л можно прогнозировать развитие артериальной гипертензии без значительной протеинурии у беременных основной группы (чувствительность – 100%, специфичность – 85,7%).

Использование данных биохимических исследований позволяет выбрать правильную тактику ведения беременных с НДСТ, начиная с малых сроков, что в дальнейшем будет способствовать нормальному формированию плаценты, более благоприятному течению беременности и снижению репродуктивных потерь. Методики являются простыми, недорогими и доступными в выполнении, что сделает возможным их широкое применение в практическом здравоохранении.

Важность биохимического исследования обмена структурных компонентов СТ является очевидной. Для изучения метаболизма коллагена нами было определено содержание свободного оксипролина в сыворотке крови. Данные о нормальном значении показателя у беременных в доступной литературе отсутствуют.

При анализе содержания свободного оксипролина в I и II триместрах беременности между группами достоверных различий получено не было, хотя беременные основной группы по сравнению с контрольной характеризовались

более высокими показателями свободного оксипролина крови. В III триместре уровень свободного оксипролина у женщин основной группы оказался достоверно более высоким – 3,40 [3,00; 3,84] против 2,95 [2,48; 3,18] нг/мл в контрольной группе ($p < 0,01$). У беременных с НДСТ при изучении динамики показателя в течение беременности были отмечены достоверно более высокие цифры свободного оксипролина в III триместре по сравнению с I ($p < 0,01$).

Повышение данного показателя более 3,42 нг/мл в III триместре у беременных с НДСТ явилось прогностическим критерием развития у них ПОНРП (в том числе и микроотслойки) на фоне мальформаций сосудов плаценты (чувствительность метода – 83,3%, специфичность – 90%).

В настоящее время известно, что повышенный уровень свободного оксипролина указывает на усиленную деградацию коллагенов [44, 67, 131, 133, 135], в том числе COLIV, который является основой базальных мембран сосудов и гистогематических барьеров. Указанные изменения могут способствовать формированию таких осложнений беременности, как артериальная гипертензия, вызванная беременностью, умеренная преэклампсия, ПОНРП, ПН, ЗРП. Вероятно, это объясняется не только усиленным катаболизмом СТ, но и процессами ее ремоделирования как проявлением механизмов компенсации в ответ на действие повреждающих факторов.

Наличие беременности можно рассматривать в качестве эндогенного стрессорного фактора. Согласно классической концепции, под стрессом понимают неспецифический ответ организма на предъявленные ему требования [44]. Этот ответ всегда сопровождается напряжением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, выбросом в кровь кортикостероидов и катехоламинов. Активизация функции этих систем на молекулярном уровне обеспечивается достаточно сложными механизмами, включающими в себя медиаторные системы головного мозга, и интегрируется гипоталамусом. На этом уровне развитие стресс-реакции зависит как от индивидуально-типологических особенностей организма, так и от особен-

ностей стрессора [12, 44]. В результате развития хронического стресса у беременных может изменяться активность процессов обмена веществ, в частности анаболизма и катаболизма коллагенов. Результаты исследований продемонстрировали преобладание процессов катаболизма коллагена у женщин с НДСТ: показатели сывороточного оксипролина увеличивались с течением беременности. Напротив, у женщин контрольной группы было отмечено снижение его концентрации к концу гестационного периода, что, вероятно, связано с компенсаторной активацией процессов анаболизма и большей стабильностью СТ.

Биохимические методики можно использовать для оценки состояния СТ и прогнозирования осложнений беременности. Понимание значимости содержания магния в организме и особенностей метаболизма СТ может составить основу профилактики осложнений беременности.

Общеизвестно, что частота акушерских осложнений напрямую зависит от функционирования маточно-плацентарного комплекса. Клинико-морфологическая состоятельность и полноценное, содружественное выполнение функций компонентами функциональной системы «мать – плацента – плод» определяется многими факторами, в том числе зрелостью плаценты и органов плода, соответствующих или не соответствующих сроку гестации. У беременных с диагностированной и подтвержденной дополнительными исследованиями НДСТ в плаценте, вероятнее всего, происходят структурные преобразования СТ. Наше предположение согласуется с высказанным ранее, поскольку генерализованное повреждение СТ недостаточно изучено как у матери при беременности и родах, так и в последе. Представленные в публикациях сведения об осложнениях течения беременности и родов у пациенток с НДСТ отличаются противоречивостью.

Проведенные исследования последов от женщин с НДСТ показали, что линейные параметры, толщина плаценты у них достоверно увеличены. К сожалению, в доступных научных источниках отсутствуют какие-либо сведе-

ния по данным органомерическим параметрам, поэтому сопоставить полученные результаты с подобными данными других исследователей не представляется возможным. Принимая во внимание увеличение линейных параметров и толщины плацентарной площадки, вполне закономерным является достоверное увеличение массы плаценты.

Достоверное увеличение массы органа, подтвержденное органомерией, совершенно противоречат ранее полученным результатам [51, 53, 97]. Исследователи объясняют снижение средней массы плаценты увеличением количества петрификатов, фибриноида с формированием псевдоинфарктов и отставанием созревания ворсинчатого хориона на 2–4 недели с преобладанием ворсин промежуточного типа. Исходя из того, что в материалах публикации не указаны сроки родоразрешения, следует предположить, что беременность женщинами доношена до 38–40 недель гестации. В таком случае отставание созревания ворсинчатого хориона на 2–4 недели (34–36 недель) не может быть представлено «преобладанием ворсин промежуточного типа». В указанные сроки ворсинчатый хорион представлен в основном терминальными ворсинами, которые дифференцируются на протяжении 25–36 недель беременности. Принимая во внимание также сроки дифференцировки незрелых промежуточных ворсин (14–20 недель) и зрелых промежуточных ворсин (20–28 недель), следует утвердительно заявить, что морфологически выявленное отставание созревания ворсинчатого хориона на 2–3 недели в действительности соответствует терминальным ворсинам, которые преобладают в ворсинчатом хорионе при доношенной беременности. Кроме этого, акушерам и морфологам известно, что плаценты, в которых преобладают промежуточные ворсины, особенно незрелые, встречаются при изосерологической несовместимости по резусу и сифилисе. Общеизвестно, что при указанных заболеваниях, во-первых, беременность прерывается до срока, во-вторых, морфологический субстрат, а именно количественное, размерное и объемное увеличение недифференцированных промежуточных ворсин наряду с увели-

чением объема незрелой СТ в сочетании с расширением стромальных каналов клеток Кащенко – Гофбауэра сопровождается гиперплазией органа. Не следует сбрасывать со счетов увеличение количества петрификатов, образующихся при отложении солей кальция, и фибриноида, которые по объему и массе существенно превосходят клеточно-соединительнотканый субстрат плацент. Следовательно, учитывая все вышеперечисленное, масса плацент должна изменяться в сторону увеличения. Весомым аргументом увеличения массы плацент, установленного при проведении данного исследования, является диагностированная ДСТ в ворсинах хориона, проявляющаяся определенным вариантом нарушения созревания ворсинчатого хориона, подтвержденным гистологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

Учитывая широкий диапазон массы плацент, полученных от женщин с НДСТ, все органы дополнительно сгруппированы в три подгруппы в зависимости от степени гиперплазии. Для оценки степени гиперплазии плаценты использовалась классификация, предложенная С. А. Шарыгиным (2012).

В анализируемых источниках литературы оценка гиперплазии плацент ранее не проводилась. Разделение плацент по степеням гиперплазии является, на наш взгляд, целесообразным, поскольку является дополнительным фактом, подтверждающим увеличение массы органа, обусловленное ДСТ. С другой стороны, использование степеней гиперплазии позволяет косвенно оценить объем деструкции СТ, прямо пропорциональный увеличению массы плаценты. При гиперплазии органа до 50,0 г наблюдается очаговая и минимальная деструкция СТ, при гиперплазии плаценты на 100 г и более – диффузная, максимально выраженная. Проведенными исследованиями показано, что плаценты от женщин с НДСТ в 66,0% случаев находились в состоянии гиперплазии, что в 8,3 раза больше, чем в контрольной группе. При этом преобладала гиперплазия первой (36,0%) и второй (22,0%) степени, что является далеко не случайным. Поскольку из многочисленных вариантов нарушения созревания ворсинчатого хориона в плаценте диагностирован такой,

как диссоциированное нарушение созревания ворсин в котиледоне, относящийся к относительно благоприятному как в плане продолжения прогрессирования беременности, так и в плане минимального опосредованного влияния на физическое развитие плода.

СТ в последе, как и в организме в целом, выполняет самые разнообразные и существенные функции [32, 44, 135], такие как трофическая, морфогенетическая, защитная, опорно-механическая и репаративная. Безусловно, в плаценте при НДСТ обозначенные функции меняются. Несостоятельность СТ в первую очередь проявляется нарушением опорно-механической функции. Подтверждением данного положения является достоверное количественное увеличение аномальных по форме плацент, достигающее 72,0%, т. е. в 5,2 раза больше по сравнению с контролем. Преобладали в основном плаценты неправильно многоугольные, с добавочными дольками и окруженные ободком. ДСТ в базальной децидуальной оболочке, приводящая к нарушению опорно-механической функции плаценты, проявляется очаговыми отслойками плацент. В данном исследовании отслойки достоверно преобладали в парацентральном отделе, при этом учитывалась локализация процесса. Можно предположить, что отслойка, приводящая к нарушению гемостаза, является причиной формирования субхориальных гематом в последах. Субхориальные гематомы, согласно предложению А. П. Милованова [79], отнесены к преждевременным отслойкам. Пересмотр позиций относительно локализации ПОНРП и включение их в группу субхориальных гематом в данном исследовании увеличивает число отслоек у женщин с НДСТ до 52,0% (26 случаев).

Нарушения трофической функции в плаценте связаны не только с ДСТ в сосудах, проявляющейся аномалией формирования или мальформацией, но и магистральным типом кровоснабжения ворсинчатого хориона. К недостаткам указанного типа кровоснабжения следует отнести неравномерное, асимметричное распределение сосудов и отсутствие сформированных анастомозов между магистральными сосудами. Таким образом, крупные участки пло-

довой части плаценты и ворсинчатого хориона, особенно по периферии плаценты, лишены сосудов, т. е. аваскуляризированы.

Часть провизорного органа последа – пуповина – имеет сложное строение магистральных сосудов и окружающей стромы, или вартонова студня. Единичные физиологические [51, 53, 61, 97] и морфологические исследования пупочного канатика, имеющие научную направленность, посвящены аномалиям развития и особенностям воспаления в структурах пуповины. Работы, содержащие материалы, посвященные изучению особенностей сосудов и соединительнотканного компонента в пуповине, при НДСТ в доступной литературе не обнаружены. Вместе с тем результаты данного исследования свидетельствуют о достоверном аномальном, а именно краевом, прикреплении пупочного канатика. При НДСТ в 3,0 раза увеличена частота скручивания сосудов в витках пуповины, в 2,0 раза – варикозного расширения вены на поствитковом пространстве, в 2,3 раза – формирование ложных узлов. Диагностированная патология пупочного канатика, связанная в первую очередь с дефектами СТ, предусматривает выделение новорожденных в группу риска не только по развитию анте- и интранатальной острой гипоксии, но и по формированию постгипоксической кардиомиопатии. Поскольку застойное венозное полнокровие в сочетании с механическим перерастяжением и перекручиванием артериальных сосудов пуповины, как и стромальных каналов в пупочном канатике относятся к основным факторам риска развития острой гипоксии и связанной с ней кардиомиопатии. Полученные результаты не противоречат ранее опубликованным данным [14, 51, 53, 61, 97].

Одним из достаточно специфических структурных факторов НДСТ, выявленных при проведении данного исследования, являются аномалии развития и формирования венозных и артериальных сосудов пуповины. Мальформацию сосудов, т. е. порок развития стенки сосудов на тканевом уровне, следует отнести к врожденно-приобретенной. О тканевых пороках развития

у плодов и новорожденных, родившихся у женщин с НДСТ, упоминается в нескольких источниках [51, 53, 61, 97]. Однако при этом не дается ни характеристика, ни локализация тканевых пороков развития у плода.

В 64,0% изученных плацент данного диссертационного исследования диагностирована мальформация сосудов пуповины. В доступных источниках, освещающих различную патологию плаценты при НДСТ [51, 53, 61, 97], обнаруженные структурные изменения сосудов не отражены. Можно предположить, что отсутствие информации в ранее проведенных исследованиях о пороке развития сосудов пуповины связано с тем, что сосуды пупочного канатика до проведения данного исследования не изучались. Нарушение образования сосудов проявляется сочетанием аномалий формы, просвета и сосудистой стенки. Деформация сосудов связана с асимметричным, аномальным формированием соединительной и мышечной ткани. Порок развития проявляется неупорядоченной очаговой гипертрофией и/или гипоплазией компонентов собственной СТ и миоцитов в среднем слое (медиа) вен. Отклонения в сторону увеличения или уменьшения дифференцировки и развития мышечной ткани сопровождаются отеком, разволокнением и фрагментацией компонентов собственной СТ в меди и адвентиции сосудов венозного типа. Межмышечная СТ, как и миоциты, при крайней степени асимметричной гипоплазии практически отсутствует. Морфологические изменения распространяются не только на вены пуповины, но и на венозные сосуды в стволовых и промежуточных ворсинах.

Выявленные структурные изменения при НДСТ в виде резко выраженной гипоплазии мышечно-соединительнотканного компонента в крупных венозных сосудах с учетом сформированной мальформации позволяют обозначить участки резкого истончения как перспективные зоны разрыва, особенно в критических ситуациях. Учитывая наличие системных изменений в сосудах, не следует исключать наличие подобных структурных перестроек в венах зоны плацентации, сопровождающих радиальные артерии. Следова-

тельно, при такой жизнеугрожающей ситуации, как ПОНРП, возникающей в результате разрыва или разъедания сосуда в наиболее уязвимых зонах, а именно, в участках гипоплазии собственной соединительной и мышечной ткани, из сосудов зоны отслойки длительное время будет продолжаться не только артериальное, но и венозное кровотечение.

Из-за асимметричности сформированной стенки при кровотечении нарушается сокращение просвета сосуда и, как следствие, кровотечение имеет пролонгированный характер. Остановка кровотечения из сосудов с пороком развития возможна только в результате такого приспособительного процесса, как внутрисосудистый тромбоз. Прижизненное тромбообразование в сосудах завершается формированием обтурирующего тромба. Однако следует учитывать и длительность формирования тромба. Принимая во внимание асимметрию стенки, в таких случаях не следует исключать и наличие нарушения сократительной способности сосудов и таких последствий венозного тромбоза сосудов, как тромбоэмболия.

Структурные изменения артериальных сосудов пупочного канатика, стволовых и промежуточных ворсин аналогичны таковым в венозных коллатералях. Структура сосудистой стенки артерий меняется за счет изменения соотношения между мышечным и собственным соединительнотканым компонентами. В медию увеличивается объем мышечной, в адвентиции – собственной СТ. Гипертрофия и гиперплазия миоцитов, лежащие в основе увеличения мышечного компонента, приводят к спазму артерий с деформацией просвета за счет неравномерной гипертрофии. Межмышечная СТ в средней оболочке артерий, базальные мембраны, состоящие из коллагеновых волокон, и адвентициальные ткани находятся в состоянии разволокнения, фрагментации и отека. Разбалансированное, диспропорциональное развитие двух соединительнотканых компонентов в сосудах можно объяснить изначальной прогрессирующей деструкцией компонентов собственной СТ, приводящей к нарушению их содружественного развития. Гипертрофия мышечных

клеток в медию является компенсаторным процессом, развивающимся в ответ на деструкцию расположенной между миоцитами собственной СТ. Мальформация артерий пуповины сопровождается не только стенозированием, но и гипоплазией кровеносных сосудов в ворсинчатом хорионе плаценты. Следовательно, в связи с нарушением газообмена и трофической функции у плода внутриутробно развивается гипоксия и/или ЗРП, что согласуется с полученными ранее результатами [51, 53, 61, 97]. Перекручивание, сопровождающееся сдавлением сосудов, с последующей остановкой кровотока в них грозит плоду антенатальной гибелью. К неблагоприятному исходу беременности приводят также сдавление либо прижатие сосудов длинной или выпавшей пуповины с аномалиями стенки к костным выступам при родоразрешении через естественные родовые пути.

Порок развития сосудов в плаценте и пупочном канатике чреват негативными последствиями для матери. Нестабильность и уязвимость стенки спиральных артерий при ПОНРП сопровождается её разрывом в наиболее тонком месте с развитием массивного кровотечения. Купировать артериальное кровотечение значительно сложнее, чем венозное. В сосудах существуют структурные особенности в виде асимметричной гипертрофии медию, тормозящие сокращение просвета и физиологическое стенозирование сосудов, – механизмы, крайне необходимые для остановки кровотечения.

Действительно, удалось установить, в 52,0% плацент диагностирована различная по площади отслойка. При этом в 36,0% отслойка располагалась на базальной пластинке. В основной массе плацент визуализировались ретроплацентарные гематомы, в 16,0% под плацентарными оболочками выявлены сформированные субамниальные гематомы. Преобладающими по локализации явились парацентральные отслойки. Высокая частота отслоек с локализацией в парацентральных зонах далеко не случайна. Согласно меняющейся плотности распределения спиральных артерий в различных отделах последа максимальное количество артерий с увеличением плотности их рас-

предела находится в парацентральных зонах. Не следует не учитывать тот факт, что при НДСТ спиральные артерии по структуре аномальны, т. е. находятся в состоянии мальформации. Следовательно, длительность вероятного кровотечения, последующего после разрыва сосуда, существенно увеличивается, что и доказали проведенные исследования.

Принимая во внимание этиологию НДСТ, полагаем, что мальформацию сосудов пупочного канатика, стволовых и промежуточных ворсин следует отнести к врожденно-приобретенной.

В последах, полученных от женщин с НДСТ, кроме острых нарушений кровообращения, выявлены расстройства материнского кровотока, представленные хроническими геморрагическими инфарктами, наряду со сформированными афункциональными зонами. Подтверждением нарушенного плодового кровообращения в последе при НДСТ служат сформированные псевдоинфаркты. Среди различных по этиологии нарушений кровообращения плодовые (56,0%) преобладают над материнскими (36,0%). Статистически значимыми в плацентах с НДСТ являются зоны некрозов с развитием в последующем дистрофического обызвествления (52,0%). Все перечисленные расстройства кровотока, как плодового, так и материнского, приводят к нарушению газообмена между компонентами системы «мать – плацента – плод» и реализуются в виде гипоксии плода. Нарушения трофики при НДСТ, вызванные дисциркуляторными расстройствами, усугубляются дисрегуляцией роста и дифференцировки тканей плода в условиях нарушенной репаративной функции и завершаются формированием синдрома ЗРП, что не противоречит ранее опубликованным сведениям [37, 45, 48, 49, 50, 51, 97].

Не отличающееся по этиологии и локализации воспаление в пупочном канатике и последах, полученных от пациенток с НДСТ и контрольной группы, свидетельствует о том, что ДСТ не влияет на пути инфицирования и распространения инфекции. Вместе с тем известно, что ММП-9 усиливает инвазию лейкоцитов и тем самым инициирует развитие воспаления, особенно в

условиях повышенного содержания протеиназы. Однако исходы воспаления, такие как склероз плацентарных оболочек, стромы ворсин и петрификаты в зонах некроза, статистически значимы, а отличия достоверны. Вероятнее всего, некроз недифференцированной СТ развивается быстрее, как и последующее метаболическое обызвествление некротического детрита. Неслучайно, в 52,0% плацент отложение солей кальция в диспластичную СТ завершилось формированием петрификатов.

Предполагаем, что диспропорция распределения гликозаминогликанов, входящих в состав протеогликанов несостоятельной СТ, лежит в основе трофических, репаративных и регуляторных [32, 44, 135] нарушений функций, способствующих развитию патологических процессов. Имеется в виду не только нарушение маточно-плацентарного кровотока, банальное воспаление, но и встречающееся при НДСТ иммунное воспаление (40,0%). Наряду с генетическими факторами, контролирующими формирование ДСТ [44], важную роль в формировании НДСТ играют провоспалительные иммунные факторы. Деграцию СТ в плаценте, проявляющуюся при иммунном воспалении фибриноидным некрозом и лимфоцитарной инфильтрацией, следует рассматривать как следствие аутоиммунных реакций.

Из нарушений созревания ворсинчатого хориона в последах основной группы преобладает вариант диссоциированного нарушения созревания ворсин, обнаруженный в 64,0% случаев. Параметр статистически достоверен при сопоставлении с таковым контрольной группы. В единичных публикациях, посвященных морфологии последов от пациенток с НДСТ [51, 53, 61, 97], упоминается совершенно иной вариант патологической незрелости ворсин, а именно вариант ворсин промежуточного типа. Учитывая синхронность диагностики обнаруженного варианта нарушения созревания ворсин с мальформацией сосудов пуповины, стволовых и промежуточных ворсин, следует констатировать, что вариант диссоциированного нарушения развития ворсинчатого хориона в плаценте является типичным проявлением НДСТ. Фак-

том, подтверждающим данное положение, является структурная основа варианта, проявляющаяся нарушением созревания СТ во всех типах ворсин, в первую очередь в терминальных и промежуточных. При этом прослеживается стереотипность морфологических изменений собственной СТ как в ворсинах, так и в плодовых сосудах. Структурными особенностями ворсин являются: увеличение размеров терминальных ворсин до промежуточных, незрелая и неоформленная СТ в строме ворсин, гиповаскуляризация ворсин, гипоплазия капилляров в ворсинах, увеличение в 4,5 раза количества клеток Кащенко – Гофбауэра, транспортирующих жидкости, расширение перичеселлюлярных каналов клеток. Дилатация каналов подтверждает не только состояние гиперфункции клеток, но и соответствие ворсин, с учетом особенностей строения, промежуточным недифференцированным, типичным для 8–19 недель беременности. Итак, формирование СТ в ряде терминальных ворсин отстает от гестационного на 20 и более недель.

В доступных публикациях, содержащих информацию о НДСТ, какие-либо сведения об адаптивных, компенсаторных процессах, как и о стадиях ПН и их характеристике, отсутствуют. Согласно полученным результатам, несмотря на диагностированные морфологические проявления НДСТ в плаценте, орган приспосабливается к меняющимся условиям и предпринимает попытки компенсировать возникающие повреждения и недостаточность.

Однако структурные проявления процессов статистически не достоверны. Достоверное увеличение среди ворсинчатого хориона количества гиперплазированных промежуточных незрелых ворсин объясняется нарушением дифференцировки и созревания стромы в ворсинах. Гипоплазию терминальных ворсин, относящуюся к дезадаптационным процессам, следует связывать с ранним поствоспалительным склерозом диспластичной СТ, составляющей основу стромального компонента ворсин. Учитывая несостоятельность адаптивных и компенсаторных процессов в последах от женщин с НДСТ, следует предполагать, что наиболее вероятными стадиями хрониче-

ской ПН будут субкомпенсированная и декомпенсированная. Действительно, данные стадии достоверно чаще встречаются в последах основной группы. Превалирует по частоте субкомпенсированная стадия (60,0%), переходящая при присоединении острой ПН при ПОНРП (52,0%) в декомпенсированную. Таким образом, у пациенток с НДСТ частота диагностированной стадии декомпенсации ХПН достигает 56,0%.

ИГХ COLIV в структурах последов от пациенток с НДСТ, направленное на изучение экспрессии коллагена в плацентарных сосудах, с последующим расчетом удельного объема коллагена и толщины коллагенпозитивных структур в базальных, эластических мембранах артериальных и венозных сосудов, начиная с пупочного канатика и завершая промежуточными ворсинками, показало, что ИЭ COLIV в различных структурах плаценты достоверно снижен в 1,3 раза. Достоверное снижение экспрессии COLIV и толщины коллагенпозитивных структур в базальных мембранах артерий и вен пуповины объясняет патогенез формирования порока развития сосудов или мальформации. При системности повреждения СТ порок развития касается также сосудов стволовых и промежуточных ворсин, поскольку ИЭ COLIV и толщина коллагенпозитивных структур в базальных мембранах артерий и вен стволовых ворсин достоверно снижена от 1,7 до 2,0 раза. Снижение экспрессии COLIV в базальных мембранах артерий и вен пуповины свидетельствует о его деградации, приводящей не только к деформации просвета и асимметричному формированию стенок сосудов, но и к нарушению дифференцировки и равномерного развития мышечной ткани. Нарушение образования собственной соединительной и мышечной тканей составляет морфологическую основу для формирования пороков сосудов, а именно мальформации.

Экспрессия COLIII, его удельный объем и толщина коллагенпозитивных структур в базальных и эластических мембранах артериальных и венозных сосудов пупочного канатика, стволовых ворсин и ряда структур ворсин-

чатого хориона достоверно снижена. Максимальное в 1,4 раза снижение экспрессии COLIII выявлено в базальных мембранах вены и артерий пуповины.

Сопоставление полученных результатов с опубликованными ранее свидетельствует о подобной динамике COLIV в рубцовой ткани матки при несостоятельности послеоперационного рубца у пациенток с НДСТ [14, 48, 49]. Морфологически подтверждена прогрессирующая дезорганизация СТ в сочетании с воспалением и атрофией. В данном завершеном исследовании дезорганизация СТ, в первую очередь COLIV и COLIII в мембранах и межмышечной СТ сосудов последа, реализовалась в виде аномального формирования сосудов как пупочного канатика, так и плодовых сосудов в ворсинках. Сформированные мальформации сосудов характеризуются очаговой гипоплазией собственной соединительной и мышечной ткани, вплоть до аплазии средней оболочки, деформацией или облитерацией просвета за счет асимметричности очаговой гиперплазии мышечного компонента сосудистой стенки с противоположной аплазии стороны. Следует напомнить, что мальформация сосудов опасна для плода и новорожденного непредсказуемым разрывом стенки сосудов, сопровождающимся длительным кровотечением и/или прекращением кровотока по сосудам при перекручивании пуповины, приводящим к развитию острой и внезапно развившейся асфиксии плода. Аномальное формирование эндометриальных фрагментов спиральных артерий, расположенных в материнской части последа, при ПОНРП чревато для матери массивным маточным кровотечением с развитием геморрагического шока или постгеморрагической анемии.

В последе экспрессия ММП-9 имеет противоположную направленность в зависимости от его структур. В фибриноиде, эндотелии и базальных мембранах вен и артерий стволовых ворсин экспрессия коллагеназы имеет тенденцию к недостоверному повышению, что расценено как кратковременная приспособительная реакция. Достоверно увеличивается экспрессия ММП-9 в структурах артерий (в 2,2 раза) и вены (в 1,7) пупочного канатика, в тро-

фобласте (в 1,8 раза) и строме (в 1,3 раза) терминальных ворсин. Подобные высокие значения ИЭ ММП-9 и других металлопротеиназ выявлены в синцитиотрофобласте терминальных ворсин и децидуальных клетках при НДСТ [51, 97]. Повышение активности ММП-9 закономерно, поскольку коллагеназа ремодулирует (расщепляет, деградирует) COLIV и COLIII, расположенных интерстициально и в базальных мембранах, а также другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как протеогликаны, декорин, фибромодулин и фибронектин [24, 44, 97, 135].

Таким образом, результаты проведенного иммуногистохимического исследования COLIV и COLIII типов и ММП-9 убедительно доказывают существующую прогрессирующую деструкцию коллагеновых волокон, предположительно и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, расположенных интерстициально, в базальных и эластических мембранах сосудов пупочного канатика и ворсинчатого хориона последов, полученных от женщин с НДСТ. Прогрессирующее ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса в сосудах пуповины и плаценты завершается формированием порока развития в виде мальформации, чреватой негативными последствиями как для плода, так и для матери.

ВЫВОДЫ

1. Беременность и роды у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характеризуются следующими осложнениями: образованием ретрохориальных гематом и угрожающим прерыванием беременности на различных сроках, острыми респираторными заболеваниями во II, многоводием – в III триместре, артериальной гипертензией, вызванной беременностью, субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, симфизиопатией, преждевременным излитием околоплодных вод, быстрыми родами, разрывами шейки матки и влагалища, дефектом последа, полным плотным прикреплении плаценты. Беременные с недифференцированной дисплазией соединительной ткани относятся к группе риска развития начавшегося выкидыша (ОР 6,0). Высокая частота осложнений беременности и родов, а также наличие признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани и ассоциированных с ней состояний (миопия высокой степени с изменениями на глазном дне, кососмещенный таз) приводят к повышению частоты экстренных операций кесарева сечения и общего числа оперативного родоразрешения.
2. Отдельные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани и их сочетания могут служить предикторами акушерских осложнений: признак «тонкая кожа» ассоциирован с развитием плацентарной недостаточности и быстрыми родами; сочетание вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу с гипермобильностью суставов, варикозной болезнью нижних конечностей, диспропорцией размеров пальцев рук и тонкой кожей является фактором риска угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, нарушений постнатальной адаптации новорожденных. Наличие у беременной основной группы пролапса митрального клапана ассоциировано с семикратным риском разви-

тия воспалительных процессов нижних отделов репродуктивного тракта и с нарушениями постнатальной адаптации новорожденного.

3. Наличие у матери синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани создает предпосылки к рождению детей с задержкой развития плода, кожным геморрагическим синдромом и наличием ряда фенотипических особенностей (гипертелоризм глаз, приращение мочек ушей, гипертелоризм сосков, макротия, эпикант, тугоподвижность тазобедренных суставов).
4. Использование предложенной схемы диагностики, основанной на определении не менее двух из 16 высокоинформативных признаков, включающих гипермобильность суставов, тонкую кожу, дефекты в дентине, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозную болезнь нижних конечностей, арахнодактилию, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторную дистонию, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы, позволит осуществить раннее выявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани.
5. Несмотря на относительно стабильные показатели сывороточного магния, у женщин с соединительнотканной дисплазией отмечается достоверно более низкая концентрация магния в эритроцитах в течение беременности. Содержание магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л в I триместре служит прогностическим критерием возникновения ретрохориальных гематом при беременности ранних сроков, а показатель магния в эритроцитах менее 1,5 ммоль/л в III триместре определяет прогноз развития артериальной гипертензии, вызванной беременностью. Снижение уровня магния в сыворотке у беременных основной группы в III триместре менее 0,8 ммоль/л является фактором риска развития церебральной ишемии у новорожденных.

6. Показатели свободного оксипролина в сыворотке крови в III триместре были достоверно выше у женщин основной группы по сравнению с беременными контрольной. Значение оксипролина сыворотки крови выше 3,42 нг/мл в III триместре служит прогностическим критерием развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.
7. Морфологические (гипертрофия плаценты, диссоциированное нарушение созревания ворсинчатого хориона, аномалии развития и формирования плодовых сосудов) и функциональные изменения в последах, свидетельствующие о нарушении созревания соединительной ткани, обусловлены увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 и снижением количества коллагенов III и IV типа в структурных компонентах сосудов пуповины и терминальных ворсин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На этапах предгравидарной подготовки и при первой явке беременной акушеру-гинекологу рекомендуется провести определение 16 высокоинформативных признаков соединительнотканной дисплазии (гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты в дентине, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторная дистония, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы) и при выявлении двух и более признаков предполагается наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Придерживаясь данной схемы диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных, можно составить более подробный план обследования и ведения данной категории женщин.

Беременным на ранних сроках с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с целью прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом целесообразно определять содержание магния в эритроцитах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРД	аномалии родовой деятельности
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
ИЭ	индекс экспрессии
КУТ	клинически узкий таз
МАРС	малые аномалии развития сердца
ММП-9	матриксная металлопротеиназа-9
НДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НМФ	нарушение менструальной функции
ПМК	пролапс митрального клапана
ПН	плацентарная недостаточность
ЗРП	задержка роста плода
СКМ	синцитио-капиллярные мембраны
СТ	соединительная ткань

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетов, Д. Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия / Д. Ю. Айрапетов // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 2. – С. 47–50.
2. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова, Е. М. Виноходова [и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – № 9 (ч. 1). – С. 21–23.
3. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации / Э. В. Земцовский, С. В. Реева, Э. Г. Малев [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 162–165.
4. Амирасланов, Э. Ю. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Амирасланов Эльдар Юсифович. – М., 2014. – 140 с.
5. Анализ причин гистерэктомий у пациенток с акушерскими послеродовыми кровотечениями (по данным ГУЗ «Перинатальный центр» города Саратова) / Г. Н. Маслякова, С. М. Архангельский, Е. Г. Делиникайтис, Е. Р. Малыбаева // *Современные пробл. науки и образования*. – 2014. – № 1. – С. 168.
6. Арсентьев, В. Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения / В. Г. Арсентьев // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 43–52.
7. Бадриева, Ю. Н. Доклиническая диагностика осложнений беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и

- пролапсом митрального клапана : автореферат. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Бадриева Юлия Николаевна. – Ижевск, 2015. – 23 с.
8. Бадриева, Ю. Н. Течение беременности, родов и их исходы у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Бадриева // Труды Ижевской государственной медицинской академии : сб. науч. статей. – Т. 52. – Ижевск, 2014. – С. 98–100.
 9. Бакашвили, Ш. Б. Пролапс митрального клапана. Акушерские аспекты / Ш. Б. Бакашвили, Е. С. Ляшко, О. Н. Ткачева // Вестн. новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 3. – С. 71–74.
 10. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. – М. : Медицина, 1988. – 527 с.
 11. Бельгов, А. Ю. Соединительнотканые дисплазии сердечно-сосудистой системы / А. Ю. Бельгов. – СПб., 2003. – 47 с.
 12. Бенедиктов, И. И. Особенности адаптационного процесса вегетативной нервной системы у беременных с синдромом вегетососудистой дистонии / И. И. Бенедиктов, Д. А. Сысоев, Л. В. Сальников // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 4. – С. 20–24.
 13. Беременность и врожденные пороки сердца / под ред. А. Д. Макацария, Ю. Н. Беленкова, А. Л. Бейлина. – М. : Руссо, 2001. – 416 с.
 14. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани / Г. Т. Сухих, Н. Е. Кан, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 2, № 26–29.
 15. Благина, Е. И. Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения и методы профилактики : 14.01.01 / Благина Елизавета Игоревна : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 24 с.
 16. Блинов, Д. В. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование / Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Э. М. Джо-

- бава // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология. – 2014. – № 7(2). – С. 23–32.
17. Бутвиловский, В. Э. Семиотика наследственных болезней стигмы дизэмбриогенеза / В. Э. Бутвиловский, А. В. Бутвиловский, В. В. Давыдов // Военная медицина. – 2010. – № 3 (16). – С. 106–108.
 18. Викторова, И. А. Методология и экономическая эффективность курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике семейного врача / И. А. Викторова // Дисплазия соединительной ткани. – Омск : изд-во ОГМА, 2002. – 270 с.
 19. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : практ. рук-во для врачей / Г. И. Нечаева, В. П. Конев, И. В. Друк [и др.] ; под ред. А. И. Мартынова. – Омск, 2011. – 52 с.
 20. Гладких, Н. Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Гладких Наталья Николаевна. – Ставрополь, 2002. – 21 с.
 21. Гладких, Н. Н. Малые аномалии сердца: наследование по материнской линии / Н. Н. Гладких, Е. В. Стрельцова, А. В. Ягода // От исследований – к стандартам лечения : матер. Четвертого съезда кардиологов ЮФО. – Сочи, 2005. – С. 47–49.
 22. Грачева О. Н. Дисплазия соединительной ткани во время беременности / О. Н. Грачева, О. А. Громова. – М. : Миклош, 2012. – 156 с.
 23. Громова, О. А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО : пособие для врачей / О. А. Громова ; под ред. В. М. Сидельниковой. – М., 2006. – 124 с.
 24. Громова, О. А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани / О. А. Громова // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 23–32.

25. Гулиева, З. С. Особенности эндометрия у женщин с потерей беременности в анамнезе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / З. С. Гулиева, А. М. Герасимов, Г. Н. Кузьменко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3.
26. Гурбанова, С. Р. Возможности оптимизации акушерской тактики ведения беременности и родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / С. Р. Гурбанова // Вестн. РУДН. Серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 196–201.
27. Дезорганизация соединительной ткани в рубцах матки и полиморфизм гена эстрогенного рецептора- α у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Г. Т. Сухих, Е. А. Коган, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 27–31.
28. Дементьева, И. И. Патология системы гемостаза : рук-во для врачей / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2013. – 288 с.
29. Демура, Т. А. Морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике : дис. д-ра мед наук : 14.03.02 / Демура Татьяна Александровна. – М., 2014. – 224 с.
30. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Реева [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2013. – № 4 (102). – С. 38–44.
31. Дикке, Г. Б. Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства / Г. Б. Дикке // Гинекология. – 2016. – № 19. – С. 96–102.
32. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения : рук-во для врачей. – М. : КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

33. Дисплазия соединительной ткани как маркер послеоперационных осложнений в хирургии, гинекологии, проктологии / С. Н. Стяжкина, М. Н. Климентов, М. Л. Черненко [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 145–147.
34. Доброхотова, Ю. Э. Плацентарная недостаточность / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава. – М. : АдамантЪ, 2011. – 32 с.
35. Друк, И. В. Психосоматические соотношения при дисплазии соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева // Сибирский вестн. психиатрии и наркологии. – 2005. – № 3(37). – С. 78–81.
36. Евтушенко, С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии / С. К. Евтушенко, Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 361 с.
37. Елисеева, И. В. Особенности течения беременности и родов у женщин с пролапсом митрального клапана : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Елисеева Ирина Викторовна. – М., 2003. – 21 с.
38. Ермачкова, Л. В. Психосоматические особенности лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани по результатам диспансерного осмотра / Л. В. Ермачкова, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской // Кубанский научный медицинский вестн. – 2009. – № 6 (111). – С. 45–47.
39. Земцовский Э. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
40. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. – СПб. : Политекс-Норд-Вест, 2000. – 115 с.
41. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения соединительной ткани сердца. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца. Спорные вопросы и возможные решения / Э. В. Земцовский // Кубанский научный медицинский вестн. – 2009. – № 6 (111). – С. 51–54.

42. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности / Л. И. Кох, Л. П. Назаренко, Ж. В. Цуканова, И. В. Сатышева // Бюл. сибирской медицины, – 2009. – № 4 (2). – С. 74–76.
43. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии / И. М. Расстригина, А. П. Милованов, Т. В. Фокина, М. Кадыров // Арх. патологии. – 2014. – Т. 76, № 3. – С. 24–29.
44. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : рук-во для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2009. – 703 с.
45. Казачкова, Э. А. Особенности течения беременности и родов, а также их исходов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Э. А. Казачкова, К. С. Тукай // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 3. – С. 17–20
46. Камаева А. Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 105–106.
47. Качество жизни у женщин с варикозной болезнью вен малого таза / Н. М. Шибельгут, И. С. Захаров, В. Г. Мозес, Н. Б. Колесникова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 50–53.
48. Кесова, М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Кесова Марина Исааковна. – М., 2012. – 45 с.
49. Кесова, М. И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М. И. Кесова // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81–84.
50. Клеменов, А. В. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) / А. В. Клеменов, О. Н. Ткачева, А. Л. Верткин // Терапевт. арх. – 2004. – № II. – С. 80–83.

51. Климанцев, И. В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические критерии плацентарной недостаточности у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Климанцев Игорь Владимирович. – М., 2016. – 18 с.
52. Клиническое значение фенотипических и биохимических проявлений недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у женщин в периоде беременности / Н. М. Шибельгут, И. С. Захаров, В. Г. Мозес, Н. Б. Колесникова // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 28–32.
53. Козина, О. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05, 14.01.01 / Козина Ольга Владимировна. – М., 2008.
54. Комиссарова, Л. М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани / Л. М. Комиссарова, А. Н. Карачаева, М. И. Кесова // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 3. – С. 4–8.
55. Конев, В. П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани / В. П. Конев // *Сибирский медицинский журн.* – 2011. – Т. 26, № 3–2. – С. 19–22.
56. Кореновский, Ю. В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах / Ю. В. Кореновский, С. А. Ельчанинова, Ю. В. Шабалина // *Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* – 2012. – № 5–2. – С. 146–149.
57. Краснопольский, В. И. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 12. – С. 28–33.
58. Кудинова, Е. Г. Генетические тромбофилии у девушек с мезенхимальными дисплазиями / Е. Г. Кудинова // *Сибирский медицинский журн.* – 2011. – Т. 26, № 3, вып. 2. – С. 97–99.

59. Кудинова, Е. Г. Маркеры тромбофилий и вероятность акушерских осложнений у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Е. Г. Кудинова // РМЖ. – 2012. – Т. 20, № 17. – С. 883–886.
60. Кудинова, Е. Г. Особенности здоровья новорождённых у матерей с мезенхимальной дисплазией и патологией системы гемостаза / Е. Г. Кудинова, Ю. В. Гурченко // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 5. – С. 97–98.
61. Кудинова, Е. Г. Особенности строения и расположения плаценты у пациенток с мезенхимальной дисплазией / Е. Г. Кудинова // Сибирский медицинский журн. – 2012. – Т. 27, № 4. – С. 60–65.
62. Кудинова, Е. Г. Особенности течения ранних сроков беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Е. Г. Кудинова, И. А. Карбышев, Е. А. Сорокина // Международный журн. экспериментального образования. – 2010. – № 5. – С. 17–19.
63. Кулавский, В. А. Несостоятельность мышц тазового дна / В. А. Кулавский, А. М. Зиганшин, Е. В. Кулавский // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 3. – С. 8–14. 44.
64. Липман, А. Д. Беременность и роды у женщин с соединительнотканными дисплазиями сердца / А. Д. Липман, О. В. Козина, Е. В. Мельник // Материалы 1-го регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 93–94.
65. Лукина, Т. С. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина, О. Г. Павлов, Е. А. Козина // Вестн. новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 14.
66. Лукина, Т. С. Медико-организационные мероприятия улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / Лукина Татьяна Сергеевна. – М., 2014. – 153 с.

67. Лукина, Т. С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина // Современная медицина: актуальные вопросы : сб. ст. по матер. XLIV–XLV междунар. науч.-практ. конф. № 6–7(41). – Новосибирск : СибАК, 2015.
68. Макацария, А. Д. Беременность и роды у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани / А. Д. Макацария., Л. С. Юдаева, С. М. Баймурадова // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 138–139.
69. Маколкин, В. И. Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии / В. И. Маколкин, С. А. Аббакумов // Клин. медицина. – 1996. – Т. 74, № 3. – С. 22–24.
70. Мамаев, А. Н. Коагулопатии : рук-во / А. Н. Мамаев. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
71. Манухин, И. Б. Беременность и роды у больных с митральными пороками сердца / И. Б. Манухин, М. М. Шехтман, О. Б. Невзоров. – М. : Триада-Х, 2001. – 144 с.
72. Мартынов, А. И. Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: акушерские и перинатальные аспекты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Мартынов Андрей Игоревич. – М., 2011. – 26 с.
73. Масленников, А. В. Выявление особенностей состояния гемостаза у женщин фертильного возраста с гематомезенхимальными дисплазиями / А. В. Масленников // Вестн. Башкирского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 838–841.
74. Масленников, А. В. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Масленников, А. Г. Ящук, И. Р. Тимершина // Медицинский вестн. Башкортостана. – 2014. – № 3. – С. 78–80.

75. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах / Ю. В. Кореновский [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2. – С. 146–149.
76. Мета-анализ клинических исследований по использованию оротата магния в акушерстве и гинекологии / Л. В. Адамян, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 110–117.
77. Микроскопическая техника : рук-во / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
78. Милковска-Димитрова Т. Врожденна соединителнотканна малостойкост у децата. – София : Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.
79. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 447 с.
80. Милованов, А. П. Функциональная морфология и механизмы регуляции маточно-плацентарного кровообращения / А. П. Милованов // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 109–113.
81. Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. П. Перетятко, З. С. Гулиева, А. М. Герасимов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 1. – С. 14–20.
82. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) / под ред. Э. В. Земцовского // Российский кардиологический журн. – 2013. – № 1 (99), прил. 1. – С. 1–32.
83. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани : Российские национальные рекомендации. – М., 2009. – 66 с.

84. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий / А. А. Семенкин, О. В. Дрокина, Г. И. Нечаева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 29–34.
85. Некоторые аспекты применения препаратов магния при беременности / А. Л. Верткин, О. Н. Ткачева, О. М. Ткачева [и др.] // Пробл. репродукции. – 2005. – № 4. – С. 57–63.
86. Николенко, Л. А. Патологические закономерности развития варикозного расширения вен при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд мед наук : 14.03.03 / Николенко Людмила Александровна. – Екатеринбург, 2013. – 23 с.
87. Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных и поиск эффективных методов лечения / Е. В. Мозговая, А. Г. Дедуль, Т. И. Опарина, Н. Н. Ткаченко // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – Вып. 1. – С. 71–83.
88. О диагностике дефицита магния. Часть 1 / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 2(16). – С. 5–10.
89. О диагностике дефицита магния. Часть 2 / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 3(17). – Р. 6–10.
90. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности / В. И. Краснопольский, С. В. Новикова, С. В. Савельев, И. В. Барина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 17–23.
91. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана [Электронный ресурс] / Ф. К. Тетелютина, Ю. Н. Бадриева, Т. В. Сушенцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: www.science-education.ru/

92. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с осложненными кардиальными формами / С. В. Рыжков, М. Ю. Порываева, О. Г. Бережная [и др.] // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-3. – С. 509–510.
93. Оценка состояния рубца матки с помощью математического моделирования на основании клинических и молекулярно-генетических предикторов / Г. Т. Сухих, А. Е. Донников, М. И. Кесова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 33–40.
94. Пак, Л. С. Значение магния в патогенезе и лечении больных с пролапсом митрального клапана / Л. С. Пак // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 3–7.
95. Перекальская, М. А. Кардиологические аспекты дисплазии соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Перекальская Мария Александровна – Новосибирск, 1998. 49 с.
96. Перекальская, М. А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани / М. А. Перекальская, Л. И. Макарова, Г. Н. Верещагина // Клин. медицина. – 2002. – № 4. – С. 48–51.
97. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Е. Кан, И. В. Климанцев, Е. А. Дубова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 54–57.
98. Показатели иммунитета у беременных с малыми аномалиями сердца / Т. И. Бабенко, В. А. Аксененко, К. Д. Павлов, Ф. Э. Текеева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 15–16.
99. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, А. В. Родионов [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – № 1. – С. 77–80.

100. Порываева, М. Ю. Особенности течения беременности и родов у женщин с осложненными формами дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Порываева Марина Юрьевна. – М., 2012. – 25 с.
101. Потеряева, О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О. Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 5. – С. 7.
102. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Изд-во журнала «Status presens», 2011. – 688 с.
103. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / В. О. Дедова, Н. Я. Доценко, С. С. Боев [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 2. – С. 6.
104. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В. Н. Серов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Э. М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 33–40.
105. Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская, И. А. Бабичева [и др.] // Казанский мед. журн. – 2014. – Т. 95, № 6. – С. 897–904.
106. Роль магния в генезе и профилактике невынашивания беременности / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, С. Э. Аракелов [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 76–79.
107. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности / Л. Б. Николаева, А. Д. Макацария, Е. А. Шестопалова, А. А. Просветова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – Р. 79–82.
108. Сажина, Т. В. Структурные основы компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при экстрагенитальной патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.25, 14.00.15 / Сажина Татьяна Вениаминовна. – Новосибирск, 2009. – 43 с.

109. Санникова, М. В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Санникова Майя Викторовна. – М., 2013. – 143 с.
110. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 313 с.
111. Серов, В. Н. Плацентарная недостаточность / В. Н. Серов // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 17–20.
112. Сложные случаи проявления дисплазии соединительной ткани в клинической практике / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, А. А. Валинуров, В. К. Королёв // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Vol. 19, № 5. – С. 46–48.
113. Смольнова, Т. Ю. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 74–79.
114. Смольнова, Т. Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани / Т. Ю. Смольнова // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 43–48.
115. Современные методы диагностики несостоятельности швов или рубца на матке после кесарева сечения / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, М. А. Чечнева [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – № 1. – С. 73–77.
116. Стрельцова, Е. В. Анализ фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани у детей и их родственников / Е. В. Стрельцова, А. С. Калмыкова // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 3. – С. 46–49.
117. Стуров, В. Г. Наследственные коллагенопатии в ракурсе гемостазиологических дисфункций с синдромокомплексом системной мезенхималь-

- ной дисплазии / В. Г. Стуров, А. В. Чупрова, О. В. Лисиченко // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. – М. ; Тверь ; СПб., 2011. – Вып. 2. – С. 330–341.
118. Стяжкина, С. Н. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани / С. Н. Стяжкина, Э. Е. Егорова // Международный студенческий научный вестн. – 2016. – № 6. – С. 73.
119. Сушенцова, Т. В. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани у практически здоровых женщин / Т. В. Сушенцова, Ю. Н. Бадриева, Э. Р. Фазлеева // Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине // Проблемы репродукции. – М., 2013. – С. 25–27.
120. Тетелютина, Ф. К. Особенности макроморфологического строения плацент у женщин с пролапсом митрального клапана / Ф. К. Тетелютина, Ю. Н. Бадриева, Т. В. Сушенцова // Материалы IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2015. – С. 62–63.
121. Тетянец, С. С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С. С. Тетянец // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 61–62.
122. Тиц, Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. Тиц. – М., 1997. – 943 с.
123. Торшин, И. Ю. Молекулярные механизмы магния в развитии дисплазии соединительной ткани / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Российский медицинский журн. – 2008. – № 4. – С. 203–209.
124. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : рук-во для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Л. М. Смирнова [и др.]. — М. : МИА, 2011. — 1056 с.
125. Тромботические меземхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями / Г. А. Суханова, З. С. Баркаган, Е. Ф. Котовщикова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 6. – С. 13–14.

126. Трунченко, Н. В. Исходы беременности и родов для матери и плода у пациенток с малыми аномалиями развития сердца / Н. В. Трунченко, Т. В. Киселева // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 10. – С. 69–71
127. Тышкевич, О. С. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы / О. С. Тышкевич, Е. Н. Кравченко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 3(58). – С. 4–8.
128. Тябут, Т. Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т. Д. Тябут, О. М. Каратыш // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
129. Углова, Д. Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.01 / Углова Диляра Фирдавиевна. – Волгоград, 2013.
130. Уровень прогестерона и магния у беременных женщин с проявлениями недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. А. Николенко, Е. С. Головнева, Д. И. Алёхин, Ж. А. Голощапова // Вестн. уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2 (39). – С. 104–105.
131. Фадеева, Т. С. Оксипролин как главный маркер у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Фадеева // Приоритетные направления развития науки и образования : матер. VIII Междунар. науч.-практ. конф. / под ред. О. Н. Широков [и др.] – Чебоксары : ЦНС «Интерактив плюс», 2016. – № 1 (8). – С. 94–95.
132. Физиология и патология плода / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко. – М. : Медицина, 2004. – 357 с.
133. Фролов, А. Л. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности / А. Л. Фролов, В. А. Кулавский, М. В. Никифорова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 3. – С. 54–56.

134. Ходжаева, З. С. Дефицит магния, недифференцированная дисплазия соединительной ткани и истмико-цервикальная недостаточность / З. С. Ходжаева, С. Р. Гурбанова // Пробл. репродукции. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 97–101.
135. Чемоданов, В. В. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова. – Иваново : ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2010. – 140 с.
136. Шабалов, Н. П. Наследственные болезни соединительной ткани / Н. П. Шабалов, В. Г. Арсентьев // Педиатрия : Нац. рук-во : в 2 т. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 298–320.
137. Шараев, П. Н. Биохимические методы анализа показателей биополимеров соединительной ткани / П. Н. Шараев. – Ижевск, 1990. – 14 с.
138. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2008. – 816 с.
139. Шибельгут, Н. М. Профилактика недостаточности вен малого таза у беременных при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Шибельгут Нонна Марковна. – Томск, 2011.
140. Шилов, А. М. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. Ю. Свиридова // Фарматека. – 2011. – № 4 (257). – С. 27.
141. Щукина, Н. А. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения (обзор литературы) / Н. А. Щукина, Е. И. Благина, И. В. Барина // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 85–92.
142. Экстрагенитальная патология и беременность / под ред. Л. С. Логутовой. – М. : Литтерра, 2013. – 544 с.
143. Ягода, А. В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Клиническая медицина. – 2004. – № 7. – С. 30–33.

144. Ягода, А. В. Синдромы перевозбуждения и ранней реполяризации желудочков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 32. – С. 75–77.
145. Яковлев, В. М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Глотов, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 232 с.
146. Яковлев, В. М. Концептуальная модель клинико-генетической методологии дифференцированной диагностики наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Ягода, Н. А. Рубанова // Медицинский вестн. Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 92–94.
147. Ящук, А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. Г. Ящук, А. В. Масленников, А. А. Ширяев // Практик. медицина. Акушерство и гинекология. – 2016. – № 01 (16). – С. 37–40.
148. Abbassi-Ghanavati, M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L. G. Greer, F. G. Cunningham // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114. – P. 1326–1331.
149. Amelioration of mitral valve prolapse after treatment for panic disorder / J. D. Coplan, L. A. Papp, D. L. King, J. M. Gorman // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149, № 11. – P. 1587–1588.
150. Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients / X. Gai, X. Lan, Z. Luo [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 408, № 1–2. – P. 105–109.
151. Barlow, J. R. Mitral valve billowing and prolapse-an overview / J. R. Barlow // *Aust. N. Z. J. Med.* – 1992. – Vol. 22 (5 Suppl). – P. 541–549.
152. Barrett, C. C. Mitral valve prolapse / C. C. Barrett, M. Kirtley, R. Mangham // *J. La State Soc.* – 1991. – Vol. 143, № 5. – P. 41–43.

153. Beighton, R. Hypermobility of joints / R. Beighton, R. Crahame, H. Bird. – London ; Berlin ; New York, 1990. – 182 p.
154. Beridze, N. Vascular Ehlers – Danlos Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention and Treatment of Its Complications / N. Beridze, W. H. Frishman // *Cardiol. Review.* – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 4–7.
155. Bian, K. Nitric oxide (NO) – biogeneration, regulation, and relevance to human diseases / K. Bian, F. Murad // *Frontiers in Bioscience.* – 2003. – Vol. 8. – P. 264–278.
156. Byers, P. H. Inherited disorders of collagen gene structure and expression / P. H. Byers // *Am. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol. 34, № 1. – P. 72–80.
157. Castellino, G. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study / G. Castellino, R. Capucci, S. Bernardi // *Lupus.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1305–1311.
158. Cauwe, B. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases / B. Cauwe, P. E. Van den Steen, G. Opdenakker // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 113–185.
159. Cerecedo, D. Platelet cytoskeleton and its hemostatic role / D. Cerecedo // *Blood. Coagulat. Fibrinolys.* – 2013. – Vol. 24, № 8. – P. 798–808.
160. Chetty, Sh. P. Management of Pregnancy in Women With Genetic Disorders, Part 1: Disorders of the Connective Tissue, Muscle, Vascular, and Skeletal Systems / Sh. P. Chetty, B. L. Shaffer, M. E. Norton // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2011. – Vol. 66, № 11. – P. 699–709.
161. Classen, H. G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence / H. G. Classen // *Rom. J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 42(3). – P. 491–501.
162. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation / B. Lichodziejewska, J. Klos, J. Rezler [et al.] // *Amer J Cardiol.* – 1997. – Vol. 79, № 6. – P. 768–772.

163. Clues for Previously Undiagnosed Connective Tissue Disease in Patients With Trigeminal Neuralgia / I. S. Nascimento, E. Bonfá, J. F. de Carvalho [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 205–208.
164. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse / C. H. Phillips, F. Anthony, C. Benyon, A. K. Monga // *BJOG.* – 2006. – Jan 113(1). – P. 39–46.
165. Connective tissue spectrum abnormalities associated with spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a prospective study / E. Reinstein, M. Pariani, S. Bannykh [et al.] // *Eur. J. Human Genet.* – 2013. – Vol. 21. – P. 386–390.
166. Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse / Z. R. Bhutto, J. T. Barron, P. R. Liebson [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 70, № 2. – P. 265–266.
167. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies / Z. Khodzhaeva, S. Gurbanova, G. Sukhikh, V. Sidelnikova // *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 21, Iss. 1.
168. Favaloro, E. J. Evaluation of commercial von Willebrand factor collagen binding assays to assist the discrimination of types 1 and 2 von Willebrand disease / E. J. Favaloro // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104. – P. 1009–1021.
169. Favaloro, E. J. Rethinking the diagnosis of von Willebrand disease / E. J. Favaloro // *Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 127, Suppl. 2. – P. 17–21.
170. Glesby, M. J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M. J. Glesby, R. E. Pyeritz // *JAMA.* – 1989. – Jul 28, Vol. 262(4). – P. 523–528.
171. Grahame, R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H. A. Bird, A. Child // *The J. of Rheumatology.* – 2000. – Jul, Vol. 27(7). – P. 1777–1779.
172. Greene, M. F. Magnesium Sulfate for Preeclampsia / M. F. Greene // *New Eng. J. Medic.* – 2003. – Vol. 348. – P. 275–276.

173. Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers – Danlos syndrome, Ehlers – Danlos syndrome type IV / U. Schwarze, W. I. Schievink, E. Petty [et al.] // *Am. J. of Human Genetics.* – 2001. – Nov 69(5). – P. 989–1001.
174. Hassan, Md. I. Structure and function of von Willebrand factor / Md. I. Hassan, A. Saxena, F. Ahmad // *Blood Coagulat. Fibrinolys.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 11–22.
175. Hubmacher, D. The biology of the extracellular matrix: novel insights / D. Hubmacher, S. S. Apte // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 65–70.
176. Incidence and outcome of prenatally diagnosed, chromosomally normal congenital heart defects in Singapore / T. Dhanardhono, E. W. Thia, X. Wei [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2012. – Vol. 53, № 10. – P. 643–647.
177. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects / M. C. Zweers, A. J. Hakim, R. Grahame [et al.] // *Amer. College of Rheumatology.* – 2004. – Vol. 50, № 99. – P. 2742–2749.
178. Kivirikko, K. L. Posttranslational modifications of collagen and their alterations in heritable diseases. *Molecular pathology of extracellular matrix.* / K. L. Kivirikko, H. Kulvaniemi. – New York: Marcel Dekker, 1987. – P. 263–292.
179. Krakowski, A. J. Panic disorder associated with mitral valve prolapse: Psychsomatic implications / A. J. Krakowski // *Psychoter. and Psychsom.* – 1987. – Vol. 47, № 3–4. – P. 211–218.
180. Leslie, M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets / M. Leslie // *Science.* – 2010. — № 328 (5978). – P. 562–564.
181. Levy, D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse / D. Levy, D. Savage // *Am. Heart J.* – 1987. – Vol. 113. – P. 1281–1290.
182. Magnesium regulates hypoxia-stimulated apoptosis in the human placenta / N. M. Gude, J. L. Stevenson, E. K. Moses, R. G. King // *Clin. Sci. (Lond.)* – 2000. – Vol. 98 (4). – P. 375–380.

183. Malemud, C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C. J. Malemud // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1696–1701.
184. Maroo, A. *Pregnancy and Heart Disease* / A. Maroo, R. Raymond. – New York, 2004.
185. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women / H. Y. Chen, W. Y. Lin, Y. H. Chen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 149, № 2. – P. 222–224.
186. Matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme / W. Zhang, M. Zhong, G. R. Yang [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 399–409.
187. Myxoid heart disease: an assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitral valve prolapse / A. R. Morales, R. Romanelli, R. J. Boucek [et al.] // *Hum. Pathol.* – 1992. – Vol. 23, № 2. – P. 129–137.
188. *Obstetric Hemorrhage and Coagulation: An Update. Thromboelastography, Thromboelastometry, and Conventional Coagulation Tests in the Diagnosis and Prediction of Postpartum Hemorrhage* / N. M. de Lange, M. D. Lance, R. de Groot [et al.] // *Obstetrical & Gynecological Survey.* — 2012. — № 67 (7). — P. 426–435.
189. Pelvic organ prolaps and connective tissue abnormalities in Koorean women / S. W. Bai, B. H. Choe, J. Y. Kim [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2002. – Vol. 47, № 3. – P. 231–235.
190. Pregnancy and its complication after cardiac valve replacement / A. Ayan, E. G. Yapar, K. Yuce [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1991. – Vol. 35. – P. 117–122.
191. Pregnancy of Marfan syndrome maternal and fetal risk and recommendations for patient assessment and management / S. Goland, M. Barakat, M. Khatri, U. Elkayam // *Cardiol. Rev.* – 2009. – № 6. – P. 253–262.

192. Pyeritz, R. Connective tissue and its heritable disorders: Molecular, genetic and medical aspects / R. Pyeritz. – New York, 1993.
193. Rise in maternal mortality in the Netherlands / J. Schutte, E. Steegers, N. Schuitemaker [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 117. – P. 399–406.
194. Silver, R. M. Maternal Coagulation Disorders and Postpartum Hemorrhage / R. M. Silver, H. Major // Clin. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 252–264.
195. The role of placental homeobox genes in human fetal growth restriction / P. Murthi, G. Rajaraman, S. P. Brennecke, B. Kalionis // J. Pregnancy. – 2011. – Apr. 12.
196. Uterine Scar Connective Tissue Disorganization and Receptor Alpha Polymorphism in Women with Undifferentiated Connective Tissue Disorders / G. Sukhih, E. Kogan, T. Demura [et al.] // Scientific Program and Abstracts 57th Annual Meeting. – Orlando (Florida), 2010. – P. 49.
197. Ware, J. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis / J. Ware, A. Corken, R. Khetpal // Current Opinion in Hematology. — 2013. — № 20(5). — P. 451–456.
198. Wolberg, A. S. Determinants of fibrin formation, structure, and function / A. S. Wolberg // Curr. Opin. Hematol. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 349–356.