



Монографія

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЄВНА

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООБХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

УДК: 618.514.8-07

МОНОГРАФИЯ

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЕВНА

**«КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ
ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ»**

Самарканд 2024



Шавази Наргиз Нуралиевна - доктор медицинских наук (DSc), заведующая кафедрой Акушерства и гинекологии №3

В книге обобщены клинические и лабораторные предикторы развития преждевременных родов. Представлены результаты научных и практических исследований, а также наши собственные клинические, инструментальные и функциональные наблюдения, проведенные у большого контингента беременных женщин с риском преждевременных родов. Обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, анамнеза, комплексной диагностики, прогноза и профилактики. Обобщены и рекомендованы методы прогнозирования и профилактики у беременных женщин с риском развития преждевременных родов, приведен ряд диагностических и клинических примеров из числа собственных наблюдений.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей.

Рецензенты

Султанов Саидазим Насырович – д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского Областного Перинатального Центра.

Закирова Нодира Исламовна - д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самаркандского Государственного Медицинского Университета.

Оглавление

<i>Введение</i>	6
СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..	8
Медикосоциальные аспекты преждевременных родов	9
Звенья патогенеза преждевременных родов.....	14
Роль иммунных факторов в патогенезе преждевременных родов.....	18
Современные подходы к диагностике и прогнозированию преждевременных родов	24
Патогенетическое и клиническое значение апоптоза плаценты как триггерного механизма преждевременных родов. Апоптоз и его регуляция	28
Ведение беременности и родов у женщин с преждевременными родами в анамнезе	37
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
Дизайн исследования.....	46
Методы исследования	48
Методы исследования эндогенной интоксикации	49
Методы исследования антиоксидантной защиты	49
Исследование провоспалительных цитокинов	51
Определение реактивных белков крови	52
Исследование мочевой кислоты.....	55
Исследование системы гемостаза	57
Морфологические и гистологические методы исследования.	58
Статистический анализ	59
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	61
Результаты проспективного исследования	61
Результаты ультразвукового исследования	71
ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННАМИ РОДАМИ	85
Оценка степени эндогенной интоксикации	87
Состояние про и антиоксидантной системы	88
Оценка состояния цитокиновой системы	92
Состояние реактивных белков организма	96
Характер нарушений показателей системы гемостаза	98
Оценка содержания продукта пуринового обмена.....	102

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ АПОПТОЗА ПЛАЦЕНТЫ.....	111
Результаты морфологических исследований	111
Оценка маркеров дисфункции эндотелия при апоптозе плаценты.....	115
Морфометрия сосудов плаценты.....	122
ОСОБЕННОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ	127
Разработка и внедрение методов прогнозирования и предупреждения осложнений при преждевременных родах.....	127
Разработка тактики ведения и лечения преждевременных родов	135
Исходы беременности и родов среди обследованных групп	139
Перинатальные исходы преждевременных родов.	142
Разработка алгоритма диагностики, прогнозирования и ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов.....	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	149
Оценка состояния цитокиновой системы.	162
Состояние реактивных белков организма.....	164
Характер нарушений показателей системы гемостаза.	165
ВЫВОДЫ	179
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	183

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	-	антиоксидантная депрессия
ДК	-	диеновая конъюгата
ДН	-	доношенные новорожденные
ДЭК	-	десквамированные эндотелиоциты
ЕР	-	естественные роды
ИМТ	-	индекс массы тела
ИФА	-	иммуноферментный анализ
КС	-	кесарево сечение
МДА	-	малоновый диальдегид
МК	-	мочевая кислота
НН	-	недоношенные новорожденные
ОА	-	оксида азота
ОКА	-	общая концентрация альбумина
ОПВ	-	околоплодные воды
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
ПР	-	преждевременные роды
РСА	-	резерва связывания альбумина
СОД	-	супероксиддисмутаза
СР	-	срочные роды
СРБ	-	состояние реактивных белков
ТБК	-	(тиобарбитуровой кислота) активных продуктов
УПР	-	угрожающие преждевременные роды
ЭКА	-	эффективная концентрация альбумина
IL	-	интерлейкин
TF	-	тканевой клеточный фактор
TNF α	-	фактор некроза опухоли



Введение

На сегодняшний день преждевременные роды (ПР) являются не только медицинской, но и социально значимой проблемой. Актуальность темы преждевременных родов не вызывает сомнения у учёных всего мира, прежде всего из-за существенного вклада в показатели перинатальной заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения «...частота встречаемости преждевременных родов варьирует от 5 до 18% и не имеет тенденции к снижению в течении последних 20 лет.... ПР увеличивают перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, и в 40 -70% случаев являются причиной гибели новорождённых...»¹. В связи с этим, изучение особенностей ранней диагностики УПР, разработка методов профилактики, лечение и ведение беременных на различных этапах возникшей патологии с целью уменьшения осложнений, относятся к числу задач, требующих решения в медицине.

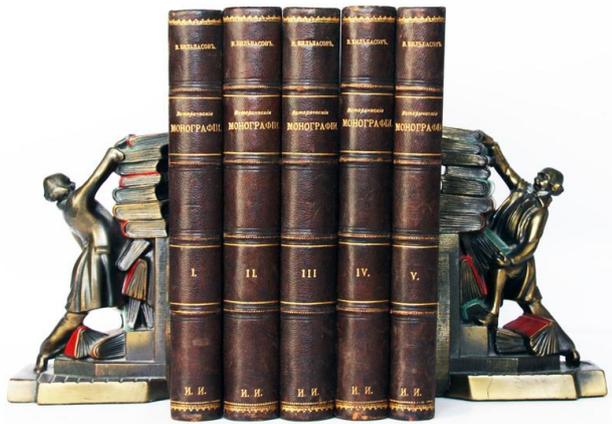
В мировой практике продолжают многоцентровые научные исследования, направленные на раскрытие различных аспектов данной проблемы, особенно на выявление новых патогенетических причин и дополнительных диагностических критериев развития преждевременных родов. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор до конца не изучен механизм развития преждевременных родов. В то же время, определение патогенеза наступления преждевременных родов является необходимым условием разработки

¹ GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.

эффективных прогностических и профилактических мер с учетом социальных и этических норм.

В нашей стране проводится широкомасштабные мероприятия по ранней диагностике и профилактике соматических заболеваний среди населения. Наряду с этим, в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются прогноз и профилактика преждевременных родов. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения включают: «... расширение возможностей к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности». Исходя из этого, в настоящее время важное значение приобретает изучение причин развития преждевременных родов у женщин². В связи с этим проведение исследований, направленных на улучшение качества жизни и снижение перинатальных исходов, послужило поводом для поиска дополнительных, новых патогенетических причин преждевременных родов, для разработки принципов раннего прогноза и профилактики данной патологии с целью снижения перинатальной смертности и детской инвалидности.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида



СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В акушерской практике преждевременные роды считаются и медицинским, и экономическим и социальным вопросом. Это в связи с высокой распространенностью недоношенных детей, превышая доношенных в 35-40 раз [15, с. 24-28; 29, с. 56-61; 48, с. 194; 189, с. 791;].

Частота последствий, непосредственно ассоциированных с недоношенностью, пропорциональна гестационному сроку ПВР. На данный момент отмечаются две главные задачи – проявление угрожающих ПВР для предотвращения ненадлежащих вмешательств, и безопасное ведение плода к преждевременному рождению [45, с. 33; 79, с. 33;].

Несмотря на существенное развитие в клинической помощи в последние десятилетия и широкое использование адреномиметиков, как токолитические препараты, распространенность ПВР оставалась прежней, составляя 5-10 %. Заслуживает внимания то, что внедрение вспомогательных репродуктивных технологий в практику увеличивало частоты многоплодных беременностей, что также прогрессирует беременность и вызывает ее преждевременное прерывание [17, с. 32;].

В условиях преждевременных родов исход беременности зависит от объема медицинской помощи, врачебной квалификации, выбора правильной тактики ведения [96, с.218-221; 170, с. 2852-2861;].

Медикосоциальные аспекты преждевременных родов

По данным ВОЗ преждевременным прерыванием называется роды, происходящие на 154 – 259 дни гестации или в период от 22 до 37 недель беременности от первого дня последней менструации [89, с. 37;].

Отмечено, что преждевременные роды являются одним из важнейших показателей репродуктивного здоровья населения [18, с. 48;]. По данным ВОЗ продемонстрировано, что по срокам гестации ПВР делят на очень ранние - 22-27 нед, ранние - 28-33 нед и преждевременные - 34-37 нед. Это в связи выбором акушерской тактики, течением беременности и исходом родов [105, с.4; 154, с.120;]

Данными научной работы отмечено, что 7% случаев ПВР происходит в сроке до 28 нед беременности, 15% - в 28-31 нед, 22% - в 32-33 нед, 70% - в 34-37 нед [2, с.74;].

По данным Кохрановского руководства, частота преждевременных родов не изменилась за последние 50 лет, несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи, в том числе широкое применение с 1970-х годов р-адрено-миметиков в качестве токолитических средств [35, с.35; 160, с. 265;].

Выводом международной литературы показано, что распространённость ПВР составляет примерно 7-11%, в то же время 11% в США, 8% в Англии, 5% в Европе, 7% во Франции, 9% в Германии, 10% в Венгрии, 7 % в Норвегии, 4,3% в России, 18% в Африке [6, с.27-29; 18, с.39-48; 153, с. 1869; 158, с. 437; 178, с.1670; 195, с.128;].

Частота преждевременных родов имеет связь с этническими группами. Выявлено, что встречаемость ПВР у афро-карибских и афроамериканских

женщин составляет 18 % при сравнении с белыми женщинами – 9 % [140, с.489; 181;с.60;].

Показатель недонашиваемости в Испании и Восточной Азии – низка относительно Индии и Южной Азии – высока [122, с.975; 145, с.59;].

К. O'Donoghue и соавт. (2008 г., США) в своем исследовании показали, что 25% курящих беременных имели риск преждевременных родов [173, с.1-6;].

Приводятся данные о том, что ПВР поражают 11% всех родов, то есть младенцев каждый год, среди которых две трети представляются спонтанными [139, с.1227;].

Данные литературы указывают, что 85% женщин, рожаящих преждевременно, не имеют определенных факторов риска [200, с.1030;].

15-20% беременных с неожиданно проявлением преждевременных родов, и даже на фоне применения гормональной и токолитической терапии, роды наступают до 34 недель [141, с.121; 193, с.33-38;]

В России учет ПВР происходит каждый год в Минздраве России №32 с 28 нед беременности, когда в экономически развитых странах - с 22 нед. Поэтому показатели перинатальных потерь были не сопоставимы [89, с.37; 148, с.194; 154, с.120;]156, с.649].

На данный момент преждевременные роды разделяют на 2 варианта самопроизвольные и индуцированные [100, с.52-55; 187, с.254;].

Анализ научных публикаций показано, что многие ПВР имеет спонтанную природу и развиваются вследствие отслойки аномально расположенной плаценты или преждевременного вскрытия плодного пузыря. Небольшое количество ПВР формируется вследствие нарушения состоянию матери, как преэклампсии [123, с.1768; 200, с.1036;].

Ключевым фактором преждевременных родов является может быть генетическим. Выявлено что наличие ПВР в анамнезе женщины нередко увеличивает риск невынашивания [84, с.71; 123, с.1768; 154, с.120;].

Результатами исследования убедительно доказано что молиморфизмы гена-антагониста рецептора интерлейкина-1, интерлейкина-6 в 1,6-2 раза повышают риск недоношенных детей [175, с. 296;].

Генетический вклад матери в развитие ПР описан рядом исследователями [104, с.591; 133, с.56-71]. Единичные однонуклеотидные изменения (SNP) в разных генах оказывают влияние на экспрессию и функцию гена [106, с. 37-42; 148, с. 357-366;].

Генетическая изменчивость связывающего протеина 2 и интерлейкина 10 является фактором формирования хориоамнионита, вызывающего стресс у плода путем дисбаланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, высвобождения кортизола, выброса простагландинов, способствуя повреждению плодных оболочек [196, с. 359-364;].

Внутриутробные инфекции также могут причиной преждевременных родов, составляя 30% случаев спонтанных ПВР [79, с.124;]. Отмечено, что внутриутробные инфекции обуславливают бактериальной колонизацией, воспалительным процессом, образованием токсинов, интенсификацией цитокиновой реакции, продукцией простагландинов в хориоамниотических мембранах и плаценте. Гипо- и гиперреактивность иммунитета ведет к патологическим изменениям в материнском организме. Что ведет к усилению металлопротеаз, депрессии хориоамниотических мембран и укорочению шейки матки [124, с.21; 189, с. E791].

Имеются публикации о том, что простагландины могут усилению сокращения миометрия, повреждая плодные оболочки и вызывая ПВР [110, с. 12504; 133, с. 1388-1395;].

Данные литературы указывают, что отслойка плаценты и преэклампсия, вызывающие нарушение плацентарного кровотока, нередко являются медицинским показанием к индуцированию родов [97, с. 127-134;]. По данным литературы, преэклампсия отмечается у 3-5% беременных, а отслойка плаценты примерно 1 % [98, с.50-54; 133, с. 1395; 139, с. 1227-1233].

Анализ научных публикаций показал, что 75% случаев ПВР приходится на неонатальной заболеваемости и 70% неонатальной смертности, включая последствия, приводящие к осложнениям, церебральный паралич, бронхопульмональная дисплазия, нарушение интеллекта, и др. [129, с. 934-946; 163, с.181;].

Наличие преждевременных родов в анамнезе нередко может быть фактором ПВР, потери беременности, операции на шейке матки и др. Наличие ПВР в анамнезе повышает риск ПВР в 4-6 раз[146, с. 318-324; 164, с. 30495; 171, с. 758-70].

Преждевременные роды может прогнозировать и диагностировать по рядам критерий [161, с. 106-116;].

Наличие тянущих болевых ощущений в нижних отделах живота является не достаточным симптомом для постановки диагноза ПВР [111, с.246;].

Регулярные маточные сокращения, характеризующиеся раскрытием маточного зева и укорочением шейки матки, представляется традиционным клиническим признаком [128, с. 72-77;].

Вышеуказанные признаки считаются низкой специфичностью и чувствительностью [61, с.14;].

Следует заметить, что анамнестические признаки, как питания, акушерский анамнез, этническая принадлежность, возраст, психологические, экономические и социальные положение матери, вредные привычки, некоторые клиницисты используют как показатель вероятности преждевременных родов [79, с. 29-33; 137, с. 132- 134].

В соответствии с современными представлениями показано, что возраст старше 35 лет и до 20 достоверно прогрессирует преждевременные роды, особенно ранних и спонтанных типов [110, с. 12504;].

Исследованиями другими выявлено, что одинокие женщины относительно состоящих в браке в 2,5 раза имеют больше вероятность спонтанных ПВР [110, с. 12504;].

Отмечено, что уровень образования, вредные привычки (курение, употребление алкоголя во время беременности), физическая деятельность, деловая занятость во время беременности не оказывают влияние на ПВР [11, с. 32-34; 106, с. 37-42; 131, с. 56-71;].

Другим важным показателем ПВР является маточная активность, проявляющаяся в виде возрастанием тонуса матки и тянущих болей внизу живота. Однако оценить терапевтическую тактику беременной по этим данным сложно, так как они представляют индивидуальными субъективными. Поэтому, домашний мониторинг маточной активности считается одним из способов ранней диагностики ПВР. А.А. Попов и Minnaard M.C. (2017) [64, с. 895-899; 158, с. . E56-E63] показали в своих работах, что монитор маточной активности можно использовать с высокой точностью в определении родовой деятельности, высокого риска ПВР и улучшении неонатальной смертности и перинатальных исходов.

Важным показателем преждевременных родов является длина шейки матки. Bishop (1964) разработал субъективный показатель родовой деятельности и оценки ПВР, основанный на динамические изменения состояния шейки матки при влагалищном исследовании [183, с.103-111;].

Использование трансвагинального ультразвукового исследования считается универсальным и объективным методом определения состояния шейки матки.

Отсутствие мышечного тонуса матки при нормальном протекании беременности ее шейка остается закрытой, длинной, плотной. Ее можно укорачиваться и размягчаться только при влиянии гормональной системы, простагландинов, перед родами [123, с. 1768; 141, с.121-127;]. По УЗИ трансвагинального типа длина шейки матки определяется только после 16-20 недель, так как к этому периоду длина шейки сильно колеблется, с одной стороны, и сложно отличить границу с нижним маточным сегментом, с другой [12, с.62; 131, с.71;]. Данным исследования проспективного вида длины шейки матки по трансвагинальному УЗИ у 2915 беременных показано, что длина

шейки варьирует с риском ПВР. Повышенная вероятность ПВР выявлено при длине шейки матки короче десятого перцентиля для данного срока гестации (26 мм), однако, чувствительность составила – 37%. Здесь отмечено, что при длине шейки матки менее 25, 50 и 75 перцентиля для данного срока беременности (30, 35 и 40 мм соответственно) зарегистрирован высокий риск ПВР при сравнении с длиной шейки больше 75 перцентиля. В сроке 24 недели риск ПВР 3,79, 2,35 и 1,98 соответственно, а на сроке 28 недель — 5,39, 3,52 и 2,8 соответственно [40, с.86-91;].

Nasegawaetal [152, с.203;] выявил, что укорочение шейки матки сопряжено с риском ПВР только у первобеременных женщин [136, с. 45;].

Другим фактором ПВР является инфекционно-воспалительный. Выявлено, что 30 % всех случаев ПВР сопровождается инфекцией [43, с.10;]. Многие авторы пытались выявить связь между локальной инфицированием и этим заболеванием [24, с.21;].

Бактериальный вагиноз (БВ) считается не воспалительным процессом бактериального генеза, вызванного дисбиозом вагинального биотопа и сопровождается снижением лактобактерий и ростом облигатных и факультативно-анаэробных микроорганизмов [138, с.337; 151, с.806;].

Важно отметить, что изменение влагалишного микробиоценоза может быть результатом воспалением мочеполовой системы, изменения гормональной активности, использованием антибактериальной терапии [100, с.55;].

Звенья патогенеза преждевременных родов

Патогенез преждевременных родов так же до конца не изучен, но известно, что они наступают вследствие патологических процессов либо идиопатической ранней активации родовой деятельности [59, с.444;].

Интересно, что воспаление также является ключевым триггером в физиологическом процессе родов [81, с.56;].

Фето-материнская иммунная толерантность проявляется в результате продукции родительских антигенов на тканях плода. Материнская иммунная система распознает эти фетальные антигены и реагирует на них сначала при половом акте, когда репродуктивный тракт вступает в контакт с семенной жидкостью, за чем следует непрерывный контакт с отцовским антигеном на протяжении всей беременности при инвазии клеток трофобласта плода в эндометрий. Процесс имплантации считается воспалительным, во время которого вырабатываются цитокины, хемокины и простагландины, и инфильтрируются лейкоциты в матку [94, с.508-514;]. Примерно во время имплантации воспаление ингибируется и создается толерогенная среда. В индукции такой среды участвуют многочисленные механизмы, включая высвобождение противовоспалительных молекул, таких как TGF β [98, с.54;] и индукцию специализированных противовоспалительных Т-клеток, известных как CD4+FOXP3+ регуляторные Т-клетки (Treg), которые сдерживают противовоспалительные иммунные реакции плода [132, с.30614-3;]. Толерогенные дендритные клетки (DCs), уникально присутствующие в децидуме, перекрестно представляют фетальные антигены материнским CD4+ Т-клеткам, тем самым также активируя генерацию Treg-клеток [123, с.1768;]. Treg-клетки взаимодействуют с DCs и макрофагами, изменяя их фенотипические состояния, чтобы они были прото-толерогенными [82, с.51;]. Важно отметить, что Treg-клетки снижают степень анти-фетальных иммунных реакций, ограничивают влияние Т-эффекторных клеток (Teff) и поддерживают анергию в популяции Т-клеток (Tcon), которые в противном случае способны дифференцироваться в Teff [139, с.1233;]. Клетки плаценты также способствуют созданию толерогенной среды, с помощью колонии стимулирующего фактора (CSF)1, секретируемого из трофобластов, и интерлейкина (IL)10, который индуцирует децидуальные макрофаги с регуляторным фенотипом “M2”, расширяет функционально подавляющие клетки CD4+FOXP3+ Treg., и ограничивает активацию Т-хелперных (Th) 1-, Th17- и Th2-цитокинпродуцирующих клеток Teff [130, с.150;].

При нормальной беременности существуют значительные перекрестные помехи между системами матери и плода из-за совместной системы кровообращения через плаценту. Питательные вещества и продукты обмена веществ передаются от матери к плоду, наряду с клетками, сигнальными молекулами, внеклеточными везикулами (ECV) и нуклеиновыми кислотами. Обмен клетками приводит к микрохимеризму у матери или плода, при этом материнские клетки, переданные плоду, называются материнским микрохимеризмом (MMC). Взаимно, эмбриональные клетки, переданные матери, называются микрохимеризмом плода (FMC). Как MMC, так и FMC могут сохраняться в течение десятилетий после беременности в разных тканях организма, включая мозг, кожу, сердце, легкие, костный мозг, селезенку и лимфатические узлы [124, с.21; 137, с.134; 142, с.946;].

Экспериментально выявлено, клетки MMC повышают толерантность к материнским антигенам в иммунных клетках плода во время беременности путем индукции не унаследованного материнского антигена (NIMA) ;специфичных CD4+FOXP3+ Treg-клеток [130, с.150;]. Они также могут повысить репродуктивную пригодность следующего поколения за счет устойчивой толерантности к NIMA [20, с.304-305; 120, с.27;].

Микровезикулы, экзосомы и бесклеточные (cf) белки и нуклеиновые кислоты, такие как cfRNA и cfDNA, передвигаются через плаценту. Концентрация cfRNA, транскрипты cfDNA и РНК в материнском кровообращении увеличивается в течение беременности [139, с.1233; 142, с.946;]. Иммуносупрессивные CD71+ эритроидные клетки плода являются обильным источником фетальной ДНК в материнском кровообращении [137, с.134;]. Транскрипты cfDNA и РНК могут быть переданы пассивно или с помощью экзосомов (ECVS), высвобождаемых путем экзоцитоза во внеклеточную среду. Плацента высвобождает экзосомы в материнский кровоток во время беременности [145, с.66;]. Функциональное значение различных ECV во время беременности в значительной степени неизвестно, но предполагается, что они опосредуют связь между плодом и матерью на

ключевых этапах беременности, включая имплантацию и роды [96, с. 221;,, 143, с.1046;]. Трофобласты и ворсин секретируют экзосомы, содержащие плацентоспецифичные микроРНК, в материнский кровоток, которые играют ключевую роль в регуляции иммунной сигнализации [134, с.110287;]. Полученные от матери экзосомы также обогащаются во время беременности, и передача экзосом между плодом и матерью является двунаправленными [149, с.198842;].

Экспериментально и клинически авторы выявили, что воспаление связано с патогенезом идиопатического ПВР [115, с.249;]. Кроме того, считается, что ПВР возникает на ранних сроках беременности, до развития плаценты. Итак, ПВР - это расстройство, возникающее в результате дефектной плацентации [116, с.982; 125, с.640;], аналогично преэклампсии.

Поскольку иммунная адаптация матери участвует в процессах, поддерживающих процессы беременности на протяжении всего периода вынашивания, нарушение иммунного приспособления с раннего срока беременности и неспособность установить иммунную толерантность или ослабить чрезмерное воспаление могут быть причиной ПВР. Эта теория расширяет возможность того, что ранние иммунные нарушения могут оказывать длительное воздействие на беременность [117, с.31;].

Ранние нарушения иммунитета, вызванные матерински стрессом, инфекцией и диетой, могут привести к депрессии иммунной толерантности и усилению воспалению [114, с.126; 137, с.134;]. Кроме того, состав вагинальной микробиоты может играть роль в ПВР, поскольку дифференциальный микробный состав влагалища был связан с повышенным риском ПВР у женщин африканского происхождения [69, с.69; 87, с.10;].

Проблемы, возникающие позже во время беременности, такие как инфекция матери, эндокринная дисфункция, нарушение регуляции обмена веществ, также могут усугубить воспалительную реакцию и привести к ПВР [79, с.33; 110, с. 12504; 146, с. 324;].

Роль иммунных факторов в патогенезе преждевременных родов

Учитывая роль воспаления в начале родов на сроке или преждевременно, важно подчеркнуть, существуют различные способы развития преждевременных родов, включая иммунные, гормональные и экологические факторы. Иммуномодулирующие агенты активируют или усугубляют физиологически протекающие воспалительные пути, участвующие в индукции родов, и повторяют клинические проявления родов, связанные с инфекцией и/или воспалением.

Используя мышинные модели ПВР, макрофаги были идентифицированы как основные факторы, способствующие индукции преждевременных родов. Истощение макрофагов при введении анти-F4/80 до экспериментальных ПВР, вызванных LPS, устраняет восприимчивость к ПВР [125, с. 640;]. Макрофаги участвуют в патогенезе ПВР посредством секреции воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) α , IL1, IL6 и IL8, а также генов сократительной способности матки, таких как матриксные металлопротеиназы (MMPs) [90, с. 40;]. В частности, известно, что IL1 активатор воспалительного ответа, поэтому, считается, что введение IL1 индуцирует ПВР, а ингибирование его рецептора предотвращает их [112, с. 489;], вероятно, через активацию сигнальных путей NF- κ b [104, с.593;]. Аналогичным образом, IL6, который является еще одним цитокином, важным для определения сроков родов и патогенеза РТВ, поскольку мыши с дефицитом IL6 имеют задержку родов и также устойчивы к LPS-индуцированному РТВ [65, с.70;].

Активация комплемента играет важную роль в развитии ПВР, которая наблюдается при инфекционном типе ПВР, где у женщин наблюдались повышенные концентрации продуктов комплемента C3a, C4a и C5a [121]. У мышей с дефицитом рецептора комплемента C5aR не наблюдались ПВР. В этом исследовании отмечено повышенное отложение комплемента в эпителии шейки матки мышей с ПВР [117, с.31;].

Врожденная иммунная система имеет решающее значение в модуляции РВП и адаптивный иммунный ответ. Предполагается, что ПВР возникает в результате нарушения толерантности матери к антигенам плода [7, с.136;]. Действительно, клетки Treg и Teff демонстрируют отчетливые изменения частоты и фенотипа при РТВ. Сообщается, что Treg-клетки в периферической крови женщин с ПВР имеют дифференциальную активацию и сниженную подавляющую способность по сравнению с контрольной группой [117, с.31; 139, с.1233;]. В норме отмечаются снижение активности Treg-клеток и реципрокная интенсификация Teff-клеток, которые обычно контролируются Treg-клетками [92].

Уменьшение количества и/или функции Treg-клеток при патологиях беременности обычно связано с увеличением активации Tcon/Teff. Это норма в родах, поскольку Т-клетки увеличиваются в хориодецидуе (плодных оболочках) женщин со ПВР [96, с.221;]. Количество эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клеток также повышается в децидуе при ПВР относительно тех с нормальными родами, что позволяет предположить, что воспалительный потенциал этих клеток выше у женщин с ПВР [73]. CD4+ и CD8+ Т-клетки, экспрессирующие “исчерпаемые” (PD-1+TIM-3+CTLA4-LAG-3-) и “престарелые” (KLRG-1+CD57+) фенотипы, были идентифицированы в децидуе женщин с доношенными и преждевременными родами [141, с.121-127;]. Количество истощенных CD4+ Т-клеток увеличивалось в париетальной децидуе с увеличением срока беременности, но снижалась в базальной децидуе у женщин, перенесших ПВР с воспалением плаценты. Поскольку секреция TNF α и интерферона (IFN) γ может быть индуцирована *ex vivo* в истощенных Т-клетках, эти клетки могут восстанавливать свою эффекторную функцию при воспалении плаценты [136, с.45;].

У мышей с дефицитом Т- и В-клеток Rag1 $^{-/-}$ продемонстрирована повышенная восприимчивость к LPS-индуцированным ПВР в результате активации макрофагов. Однако адаптивный перенос CD4+ Т-клеток в середине беременности придавал устойчивость к ЛПС-индуцированным ПВР,

поскольку эти клетки способны быстро дифференцироваться в Treg-клетки [136, с.45;]. И наоборот, активация клеток Teff с использованием анти-CD3 вызывает ПВР путем усиления местных и системных провоспалительных реакций, таких как IL6 и IFN γ [113, с.168-175;]. Интересно, что внутриутробный перенос CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Teff-клеток вызывает позднюю резорбцию плода, зависящую от TNF α и IFN γ . Эти цитокины также вызывают сократительную способность матки *in vitro*. Однако неясно, вызывают ли эти клетки Teff РТВ при последующем введении или системно [54, 55-62;].

В совокупности эти исследования предполагают, что активированные Т-клетки и Teff-клетки могут участвовать в опосредовании воспалительных процессов при нормальных сроках родов. При этом, Treg-клетки способны минимизировать воспалительный потенциал или преждевременную активацию истощенных Teff-клеток и клеток памяти. Один из потенциальных путей развития ПВР является IL10, продуцируемый Treg-клетками. Показано, что IL10 предотвращает ПВР, поскольку дефицит IL10 или введение IL10-нейтрализующих антител увеличивает восприимчивость к ПВР у мышей [97, с.127-134;]. Поскольку дефицит IL10 привел к снижению экспрессии генов воспалительных цитокинов в матке и плаценте, IL10 может регулировать воспалительные реакции, связанные с родами. Недавняя работа демонстрирует, что передача сигналов TLR4 в децидуальных эндотелиальных клетках на сроке беременности может вызывать индукцию IL10 в периваскулярных стромальных клетках через активацию NF- κ B и STAT3. Это может быть механизмом сохранения гомеостатического иммунного баланса при воспалении, который может быть нарушен при РТВ [84, с. 71;].

Новые данные, полученные клинически и экспериментально, указывают на то, что фетальная среда при РВП характеризуется воспалением, наряду с праймированием Т-клеток плода против материнских антигенов [54, с.55-62;].

НКТ-клетки, врожденно подобие Т-клеток со специализированными функциями, также участвует в развитии ПВР. Материнские НКТ-клетки распознают липидные антигены, ограниченные CD1, которые

экспрессируются клетками трофобласта плода и, как полагают, играют иммунорегуляторную роль во время беременности [94, с.508-516;]. Интересно, что истощение инвариантных NKT-клеток снижает частоту LPS-индуцированного РТВ у мышей, а введение антитела, специфичного к NKT-клеткам (α -GalCer), на поздних сроках беременности вызывает ПВР через активацию CD4⁺ Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов и DCs в миометрии/децидуе [74, с.86; 95, с.129;].

Важнейшим компонентом воспалительных иммунных реакций является вовлечение toll-подобных рецепторов (TLR), которые запускают сигнальные пути и активацию цитокинов и хемокинов врожденными иммунными клетками. TLR — это эволюционно консервативный класс рецепторов распознавания (PRR), которые распознают молекулярные паттерны, связанные с патогеном (PAMPS), полученные из микроорганизмов, и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPS), высвобождаемые иммунными клетками, а также подвергшимися стрессу и умирающими клетками. Активация TLR является важным иницирующим компонентом воспалительного пути, который может вызывать нормальные роды, или преждевременные.

Многие исследования о роли TLR в РТВ показали, что TLR4 способен связываться с PAMP и DAMP-лигандами, включая бактериальные LPS. У мышей выявлено, что TLR4 активируется в матке как в норме, так и при ПВР и необходим для своевременных родов у мышей, контролируя активацию [70, с.5;]. Беременные TLR4^{-/-}-мыши рожают в среднем на 13 ч позже, чем контрольные. При этом их потомство живут короче [127, с.376;]. Кроме того, ингибирование передачи сигналов TLR4 антагонистом TLR4 (+)-налоксоном после внутриматочного введения *E. coli* подавлял воспалительный каскад и эффективно предотвращал развитие ПВР [78, с.164;]. Недавно было установлено, что экспрессия TLR4 децидуальными эндотелиальными клетками, а не иммунными клетками, является ключом к инициации этого ответа, так как мыши с эндотелиально;пецифической делецией TLR4

устойчивы к LPS-индуцированным ПБП [88, с.37;]. У людей материнские однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене TLR4 связаны с ранними преждевременными родами до 32 недели беременности [96, с.218-221]. MyD88-зависимый и независимый (TRIF-зависимый) сигнальные пути контролируют экспрессию специфического воспалительного гена. У мышей с ПБП MyD88 играет роль, поскольку MyD88^{-/-} мыши полностью защищены от РТВ, индуцированного *E. coli* [132].

Активация TLR впоследствии приводит к активации инфламмосомы и сохранению дополнительной продукции цитокинов и хемокинов в плаценте и децидуе, таких как IL8, CCL2, IL1 β и IL6 [100, с.55;]. Активация TLR также инициирует ряд иммунных клеток, продукцию простагландинов и MMPs, что приводит к активации созревания шейки матки и сокращений матки. Кроме того, приток иммунных клеток, таких как макрофаги, в амниотическую полость имеет решающее значение для начала родов, поскольку он индуцирует секрецию медиаторов воспаления, таких как NF- κ B. NF- κ B – ключевой медиатор воспалительного каскада, ведущего к родам, поскольку он напрямую связывается с промоторами генов, вызывая сократительную способность матки, таких как PTGFR (рецептор простагландина F2a), GJA1 (коннексин 43), OXTR (рецептор окситоцина) и PTGS2 (циклооксигеназа 2, с. ЦОГ-2), а также гены, кодирующие провоспалительные цитокины TNF α , IL1 β , IL6 и IL8 [90, с.40;].

DAMPs и PAMPs, способны связываться с PRRs, играют важную роль в качестве “мессенджеров”, инициирующих воспалительный каскад, ведущий к преждевременным родам. TLR во время беременности активируются во время стерильного воспаления и в отсутствие активной инфекции через DAMPs [101, с. 65;]. Наиболее изученными демпфирующими факторами при преждевременных родах являются блок 1 группы высокой мобильности (HMGB1), cfDNA плода и фактор, активирующий тромбоциты (PAF). Окислительный стресс и клеточное старение амниона и хориона плода могут спровоцировать роды у человека через высвобождение DAMP. В стареющих

клетках DAMP перемещаются из ядра в цитозоль, где могут секретироваться в виде аларминов и запускать каскад воспалительных родов [102, с.88;]. Внутриамниотическое введение HMGB1, алармина вызывает преждевременные роды у мышей [76, с.60;] и повышен в амниотической жидкости женщин, перенесших PTL, независимо от статуса внутриамниотической инфекции [103; с.54-62;]. Было обнаружено, что HMGB1 в основном экспрессируется эпителиальными клетками амниона, миофибробластами, нейтрофилами и макрофагами [111, с.246;], а инкубация хориоамниотических мембран с HMGB1 приводит к высвобождению провоспалительных IL1 β и IL6 [124, с.21;]. Было продемонстрировано, что cfDNA, общий активатор TLRs, высвобождается при гибели клеток и вызывают передачу сигналов TLR в плаценте [105, с.1;]. Воспалительный фосфолипид PAF является еще одним фактором, критичным для родов. Он повышен в амниотической жидкости женщин, которые рожают преждевременно, и его введение индуцирует PTV у мышей через передачу сигналов TLR в макрофагах [88, с.37; 118, с.48; 129, с.934-946;]. Алармины, высвобождающиеся из клеток при тканевом стрессе, могут связываться с PRRs. При этом уровень аларминов IL1a и белков семейства S11, калгранулина A и калгранулина C, был повышен в амниотической жидкости во время стерильного внутриамниотического воспаления [110, с.12504;]. Другие PRR, такие как NRLP3 и NOD2, активируют инфламмосомы, которые, вероятно, играют роль в иницировании ПВР, поскольку активация компонентов этого пути вызывает секрецию IL1 β в хориоамниотических мембранах при нормальных родах на сроке [100, с.55;]. Экспрессия PRR в плаценте опосредует их функции в качестве ключевого барьера, способного распознавать микробы и стресс и реагировать на них.

Современные подходы к диагностике и прогнозированию преждевременных родов

На данный момент к основным параметрам, указывающим на угрозу ПВР, относятся признак давления во влагалище, тянущие боли в нижней части живота, кровянистые выделения из половых путей, укорочение шеечного отдела матки [16, с.547;].

Отмечено, что другими показателями ПВР считаются жалобы беременной, состояние шейки и сократительное состояние матки. Нередко по влагалищному исследованию шейка матки – сохранена, однако наружный зев может быть закрытым.

Особенностью течения преждевременных родов является наличие монотонного ритма схваток, с отсутствием увеличения числа схваток и их продолжительности в активной фазе первого периода родов [12, с.60-64;].

Классификация ПВР в соответствии со сроком гестации:

- экстремально ранние ПВР находится в 22-27 недель 6 дней включительно. Данная форма отличается глубоко недоношенными новорожденными, экстремально низким весом новорожденных (до 1000 г), выраженной незрелостью респираторной системы, крайне неблагоприятным прогнозом;
- очень ранние ПВР составляет 28–30 недель 6 дней. Она сопровождается очень низким весом (до 1500 г), тяжелой недоношенностью, незрелыми легкими, более благоприятным исходом;
- преждевременные роды - 31–33 недели 6 дней – преждевременные роды. Новорожденные имеют недоношенность средней степени.
- поздние ПВР составляет 34–36 недель 6 дней, при которой легкие плода – зрелые) [13, с.79;].

По течению различают ПВР могут быть угрожающими и начавшимися [6, с.27-29;].

Угрожающие ПВР характеризуются увлечением тонуса и нарушением сократительной способности матки болевым синдромом внизу живота, незначительными кровянистыми выделениями из половых путей, укорочением и раскрытием шейки матки.

Начавшиеся ПВР сопровождаются отхождением околоплодных вод, разрывом плодных оболочек, раскрытием шейки матки больше 2 см, кровянистыми выделениями из половых путей.

В странах Европы применяется другая классификация распределения преждевременно родившихся детей в зависимости от срока гестации: 34–36 нед – поздняя или пограничная степень недоношенности (latepreterm/borderlinepreterm), 32–33 нед – умеренная степень недоношенности (moderatepretermaturity), 28–31 нед – глубокая или очень низкая степень недоношенности (severepretermaturity), менее 28 нед – экстремально низкая степень недоношенности (extremelypreterm).

По массе тела при рождении новорожденные распределяются следующим образом: менее 2500 г – низкая масса, менее 1500 г – очень низкая, менее 1000 г – экстремально низкая [12, с.64; 13, с.175;].

В течение последних 40 лет частота преждевременных родов во всех странах менялась мало и составляет около 10% от числа всех родившихся детей, несмотря на широкое внедрение превентивных мер в отношении невынашивания [14, с.23;].

По данным США, показатель недоношенности за последние 10 лет равен в среднем 10,1%, в Великобритании – 7,8%, во Франции – 7,2%, в Германии – 9–10%, в Норвегии – 7,9%, в Венгрии и России – 10% [15, с.249; 16, с.982;].

Постоянным остается и число как ранних, так и сверхранних преждевременных родов (22–28 нед.). В общей популяции этот показатель составляет около 1%, обеспечивая примерно половину всех перинатальных потерь [14, с.54;].

Однако на фоне совершенствования тактики выхаживания выживаемость недоношенных детей растет с каждым годом. В настоящее

время в развитых странах, перешедших на критерии живорождения ВОЗ более 30 лет назад, среди детей с массой тела до 500,0 г выживают 10–12%, от 500,0 г до 749,0 г – 50%, от 750,0 г до 1000,0 г – около 80-85% [3, с. 9; 5, с.24;].

Диагностика преждевременных родов представляет собой определенные трудности, в связи с тем, что отсутствует специфическая симптоматика и симптомы, напоминающие начало преждевременных родов, часто встречаются при нормальном течении беременности.

Постановка диагноза так же затруднена из-за того, что когда околоплодные воды подтекают в небольшом количестве или прерывисто, а ультразвуковое сканирование показывает незначительное снижение индекса амниотической жидкости. В этих случаях в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек могут помочь неинвазивные лабораторные тесты.

С целью диагностики преждевременных родов, как бессимптомных, так и сопровождающихся болями схваткообразного характера, было предложено несколько биофизических и биохимических маркеров. Существуют убедительные данные, согласно которым ультразвуковое обследование шейки матки превосходит вагинальное пальцевое исследование в определении риска преждевременных родов до 34 недель. Чем короче шейка матки, тем выше риск преждевременных родов, и наоборот [21, с.59;].

При изучении данных течения беременности, у всех групп беременных были выявлены различные факторы, приводящие к угрозе преждевременных родов. У 35 (87,5%) обследованных отмечена генитальная инфекция, у 20 (50%) — один и более аборт в анамнезе, у 10 (25%) — привычное невынашивание беременности в анамнезе. По данным влагалищного исследования у 15 (37,5%) наблюдалось укорочение и размягчение шейки матки, не характерное для срока гестации [12, с.64;].

По данным С.Г. Бэбсона, А.И. Хазанова, продолжительность преждевременных родов обычно больше, чем срочных, однако при истмико-цервикальной недостаточности отмечается укорочение первого периода родов. Преждевременный разрыв плодных оболочек происходит

приблизительно в 30—38% случаев. Третий период преждевременных родов в отличие от этого же периода при своевременных родах характеризуется более частыми кровотечениями, возникающими вследствие гипотонии матки или задержки частей плаценты. В связи с затяжным течением преждевременных родов и преждевременным излитием околоплодных вод повышается частота послеродовых септических заболеваний [75, с.177; 89, с.37; 167, с.184-190;].

Для диагностики активных преждевременных родов важны два показателя: регулярные схватки (не менее 4 за 20 мин наблюдения) и динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание), поскольку изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. Степень раскрытия шейки матки является важным диагностическим критерием и прогнозом эффективности токолиза. При угрожающих или начинающихся родах может быть проведена терапия, направленная на сохранение беременности, но при раскрытии зева более 3 см (признак активной фазы первого периода) токолиз, скорее всего, будет неэффективен [28, с.37; 92;].

Так же одним из важных методов диагностики является оценка сократительной активности матки по данным кардиотокографии и определение биохимических маркеров преждевременных родов (ХГЧ, эластаза, протеаза, фосфолипаза, α -фетопроtein (α -ФП) в сыворотке крови матери). Изучение биологических маркеров позволило лучше понять патологические механизмы, приводящие к спонтанным преждевременным родам, однако клиническое значение большинства из них невелико [9, с.29;]. По концентрации ряда веществ в биологических жидкостях можно предсказать преждевременные роды лишь за 24 часа до их начала, что исключает возможность профилактики, а другие вещества служат маркерами преждевременных родов на поздних сроках беременности, при которых заболеваемость среди новорожденных относительно низкая. В настоящее время наибольшее клиническое значение имеет фибронектин плода —

гликопротеид, обнаружение которого в шейечно-вагинальном секрете указывает на разрыв плодных оболочек [18, с.48;].

Диагноз начала преждевременных родов так же может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-вагинальном секрете [10, с.22;].

Отсутствие фибронектина во вагинальном секрете вероятность того, что женщина родит в течение недели, составляет около 1% [30, с.21; 66, с.136;].

Патогенетическое и клиническое значение апоптоза плаценты как триггерного механизма преждевременных родов. Апоптоз и его регуляция

Апоптоз представляет собой естественную форму, программируемой клеточной гибели (ПКГ), наряду с аутофагией, он-козом, митотической катастрофой и др. [56, с.78-84;]. Применительно к вопросам репродуктологии этот феномен изучен фрагментарно. Тем не менее, в настоящее время существуют все основания говорить об участии процессов ПКГ во всех этапах развития плаценты, начиная с имплантации и заканчивая отторжением.

Роль индукторов апоптоза отводится лигандам из суперсемейства фактора некроза опухолей (ФНОα, Fas-L, TRAIL, TWEAK, LTα, LTβ, 4-1BBL, LIGHT) [12, с. 64;], экспрессируемым в плаценте человека [69, с.55-64;]. Fas-L содержащие клетки способны вызывать апоптоз клеток, на поверхности которых имеется соответствующий рецептор — Fas. Fas-L представлен также на поверхности трофобласта [23, с.52-53;]. Инициация апоптоза сенсibilизированных к плоду Т-лимфоцитов посредством взаимодействия FasL-Fas защищает его от агрессии со стороны иммунной системы матери. В небольшом количестве Fas экспрессируется и на поверхности самого трофобласта, однако данный путь активации апоптоза в нем заблокирован [20, с304-305;]. Блок этот не является абсолютным: в присутствии ИФу и ФНОβ

повышается чувствительность трофобласта к инициации апоптоза через систему FasL-Fas [24, с.21;].

Трофобластическая экспрессия Fas-L снижается в период родовой деятельности, что может быть свидетельством участия процессов апоптоза в отторжении плаценты [57, с.28-35;]. Возможно, механизм FasL-Fas задействован в нарушении формирования плаценты при гестозе, поскольку при этой патологии обнаружена избыточная экспрессия Fas-L и Fas в децидуальной ткани [55, с.30-35;].

В отличие от Fas, ФНО α -индуцированный апоптоз в ворсинчатом трофобласте не заблокирован [20, с.304-305;]. Биологическая целесообразность этого явления неясна. Возможно, ограничение апоптоза в трофобласте осуществляется через другие регуляторные системы.

Исследование цитокиновой регуляции апоптоза показало, что ФНО α и γ -интерферон (ИФН γ) синергично индуцируют апоптоз в культуре трофобласта, и уровень экспрессии белка Bcl-2 в цитотрофобласте модулирует степень проявления апоптоза. ФНО α причастен к активации апоптоза плаценты при внутриутробной задержке развития плода [25, с.320;]. Показано, что самопроизвольные аборты сопровождаются повышением экспрессии Fas-L в децидуальных лимфоцитах и Fas во вне-ворсинчатом трофобласте [5, с.22-24;].

Сверхэкспрессия Nodal, одного из членов суперсемейства трансформирующего фактора роста- β , активирует апоптоз и тормозит пролиферативную активность трофобласта посредством p27-cyclin E/Cdk2-механизма [65, с. 70;].

Исследования на другом цитокине — плацентарном факторе роста (PlGF), который был впервые выделен в 1991 году, показали, что PlGF защищает трофобласт от апоптоза, вызванного дефицитом факторов роста, но не обладает подобным протективным эффектом в отношении ФНО α -индуцированного апоптоза. В противоположность ему эпидермальный фактор роста блокирует ФНО α -индуцированный апоптоз, предотвращает алкоголь

индуцированный апоптоз в плаценте [28, с.37;], но не защищает трофобласт при дефиците факторов роста [64, с.895-899;].

На апоптоз в плаценте влияет уровень глю-кортикоидов. В плаценте локализована 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа-2, экспрессия которой повышается с увеличением гестационного возраста параллельно с ростом показателей апоптоза в плаценте [38, с.26;].

Фактор роста гепатоцитов подавляет апоптоз трофобласта посредством фосфорилирования серин-треониновой протеинкиназы (Akt), что приводит к ингибированию киназы гликогенсин-тетазы (GSK-3 β). Это, в свою очередь, вызывает активацию транскрипционного фактора β -катенина и индуцибельной NO-синтазы [83, с.187;].

Установлено, что в плаценте синтезируется лептин — полипептидный гормон, имеющий черты длинноцепочечного цитокина (подобно ИЛ-2, ИЛ-12), о чем свидетельствует высокая гомология его рецептора с представителями I класса цитокиновых рецепторов [59, с.444; 71, с.1040;]. Выявлено стимулирующее влияние этого цитокина на пролиферацию клеток трофобласта, о чем свидетельствует активация включения 3Н-тимидина, продвижение клетки к G2/M-фазе клеточного цикла, повышение экспрессии циклина D1. Кроме того, лептин подавляет процессы апоптоза в трофо-бласте [60, с.73;].

Во вневорсинчатом трофобласте прогестерон значительно снижает активность апоптоза, уменьшая количество TUNEL-позитивных клеток, экспрессию Fas, Fas-L, каспаз 3, 8 и PARP (поли(АДФ)рибозополимеразы) и увеличивая экспрессию Bcl-2 [79, с.33;]. Эндотелин-1 также подавляет апоптоз в трофобласте, что, вероятно, предполагает его защитную роль при повреждении трофобласта [27, с.83;].

Важную роль в регуляции ПКГ в плаценте играет система миелоидноклеточного лейкоцитарного фактора-1 (Mcl-1). Эта система представлена апоптоз-ингибирующим фактором Mcl-1L и проапоптотическим компонентом Mcl-1S, а также Mtd-L и Mtd-P — изоформами Mtd/Bok

(Matador/ Bcl-2-related ovarian killer) — представителя семейства Bcl-2, которые индуцируют развитие митохондрией-зависимых механизмов апоптоза [4, с.163;]. Проапоптотическая активность молекул Mcl-1S, Mtd-L нейтрализуется ее связыванием с Mcl-1L, который также блокирует апоптогенный белок BIM и других представителей семейства Bax [21, с.59; 73, с.47;].

Кислород — потенциальный регулятор апоптотической клеточной гибели. Некоторые члены семейства Bcl-2, включая BH3-лиганды Nix и Nip, равно как и Mcl-1 и Mtd, непосредственно регулируются кислородом через транскрипционный фактор HIF-1 [63, с. 41;]. Экспрессия Mcl-1L активируется при снижении оксигенации, что свидетельствует об активирующем регуляторном влиянии HIF-1 [41, с.144;]. Кроме того, уровень проапоптотических Mcl-1c и Mcl-1S в плаценте повышается на 10-13 неделе, когда значительно возрастает pO₂.

Оксид азота в плаценте не только влияет на сосудистый тонус, но и выступает как фактор, воздействующий на апоптоз клеток. Он также регулирует имплантацию бластоцисты [35, с.35;], дифференцировку трофобласта [36, с.44;], его подвижность и инвазию [17, с.32;]. Доминирующим эффектом оксида азота в течение беременности является модуляция формирования новых сосудов ворсин плаценты [72, с.40; 162, с.30-36;]. Предполагают, что оксид азота повышая чувствительность клеток децидуальной оболочки к пролиферативным стимулам влияет на процессы децидуализации [76, с.60;].

В исследованиях *in vitro* показано, что клетки вневорсинчатого трофобласта при культивировании в большей степени подвержены апоптозу, и добавление в среду доноров NO уменьшает чувствительность клеток вневорсинчатого трофобласта к апоптогенным стимулам при преэклампсии, но активирует NO-индуцируемый путь апоптоза в нормальных клетках [86, с.56-60;].

В клетках трофобласта обнаружены гены APG9L1 и APG9L2, которые осуществляют посттранскрипционную регуляцию эндотелиальной NO; интазы и необходимы для формирования такого феномена, как аутофагия — одной из разновидностей программированной клеточной смерти — внутриклеточной системы деградации большинства белков и некоторых органелл клетки [26, с.77;].

Аналогом оксида азота является оксид углерода, образующийся в процессе гемоксигеназной реакции, который также вовлечен в регуляцию ПКГ. Оксид углерода защищает трофобласт от апоптоза, индуцируемого эпизодами гипоксии/реоксигенации. Вероятно, это объясняет парадоксальный факт меньшей распространенности преэклампсии у курящих беременных [16, с.547;].

Активация апоптоза трофобластических клеток может быть вызвана усилением продукции свободных радикалов, сопровождающим нарушение кровоснабжения плаценты [74, с.86;]. При неадекватной перестройке спиральных маточно-плацентарных артерий, кровотоков в них изменчив, поскольку они продолжают реагировать на сосудосуживающие влияния. Вследствие этого возникает чередование эпизодов гипоксии и гипероксии, что приводит к избыточной продукции свободных радикалов. Активация апоптоза в плаценте при гипоксии-реоксигенации осуществляется через систему ОТ-кВ, р38, стресс-активированной ПК, митоген-активированной ПК [66, с.136;], сопровождается повышением уровня TUNEL-позитивных ядер, 4-гидроксиноненаля, продуктов нитрозилирования, активацией каспазы-3 и полиАДФ-рибозополимеразы и предотвращается витаминами С и Е [66, с. 136;., 81, с. 56;], дефер-роксамином и супероксиддисмутазой [17, с.461; 42, с.73-81;] и низкими концентрациями глицерина тринитрата [39, с.26;].

Установлено, что при гипоксии в плаценте происходит каспаза-зависимая модификация миелоидноклеточного лейкоидного фактора-1 (Mcl-1). В частности, при преэклампсии происходит расщепление апоптоз-ингибирующего фактора Mcl-1^ каспазами-3 и -7 и включение апоптогенного

Mcl-1. Эпизоды гипоксии-реоксигенации при преэклампсии не только сопровождаются расщеплением Mcl-1, но и активируют его экспрессию, наряду с Mtd-L и Mtd-P. В условиях хронической гипоксии как в нормальных, так и в преэкламптических плацентах снижается экспрессия синцитина — специфического белка—маркера синцитиального слияния трофобластических клеток, что указывает на снижение темпов дифференцировки трофобласта [4, с.163; 43, с.10;].

В плаценте найдена каспаза-14 [52, с. 70;], характерная для эпидермиса и играющая важную роль в процессе кератинизации. Особенности функционирования каспаз в плаценте — вопрос малоизученный. Инициаторные каспазы-8 и -10 активируются в той части дифференцированного цитотрофобласта, который предназначен для синцитиального слияния [6]. Эффекторные же каспазы экспрессируются в цитотрофобласте только в неактивной форме [13, с.79;].

Выявлено увеличение содержания продуктов расщепления каспаз при пузырьном заносе, что на данном этапе трудно объяснить, так как в других тканях опухолевый рост обычно ассоциирован с подавлением апоптоза [9, с. 29;].

Цитотрофобласт, готовящийся к синцитиализации, инициирует клеточную программу апоптоза и вместе с тем, продуцирует значительное количество ингибиторов апоптоза, в том числе белки семейства Bcl-2 [49, с. 194;]. Bcl-2 — семейство белков, контролирующих процесс программированной клеточной гибели. Они участвуют в мито-хондриальной регуляции апоптоза.

В плаценте bcl-2 экспрессируется в ворсинчатом и неворсинчатом трофобласте, мезенхиме ворсин, в плацентарных макрофагах. Максимальная экспрессия выявлена в клетках трофобласта в первом триместре беременности [67, с.70;]. Степень экспрессии значительно снижается в плаценте после 32 недели гестации, что происходит одновременно с замедлением роста плаценты. Возможно, это один из механизмов так называемого «старения»

плаценты [68, с.872;]. При родовой деятельности экспрессия bcl-2 не изменяется [80, с.47;].

Регуляция ряда каспаз осуществляется fllice-подобным ингибиторным белком (Flip). Flip экспрессируется в плаценте и конкурирует с каспазой-8 за связывание с рецепторами смерти, такими как ФНО-R и Fas [24, с.21;], тем самым снижая в ворсинчатом цитотрофобласте разрушительную активность каспазы-8.

На ранних этапах апоптоз подлежащих клеток эндометрия освобождает место для растущего плодного яйца [7, с.34; 58]. Установлено, что стромальные клетки эндометрия (ESCs) экспрессируют Fas, в то время как клетки имплантирующегося трофобласта секретируют Fas-L. Однако, показано, что вне зависимости от гормональной дифференцировки, ESCs первично резистентны к Fas-зависимому апоптозу. Вместе с тем у-интерферон и ФНОα способны разблокировать этот путь, что сопровождается активацией каспаз-3, -8 и -9 [44, с.15;].

Позднее, мигрирующий по кровеносным сосудам эндо- и миометрия вневорсинчатый трофо-бласт прикрепляется к сосудистой стенке, вызывая ее трансформацию. Фибриноидные изменения стенки спиральных маточно-плацентарных артерий приводят к расширению этих сосудов, обеспечивающих достаточный кровоток к плаценте, независимо от влияния сосудосуживающих факторов [1, с. 404;]. Клетки трофобласта, принимая участие в этом чрезвычайно сложном дозированном инвазивном процессе, демонстрируют некоторое функциональное сходство со злокачественными клетками [50, с.136;].

Существует гипотеза, предполагающая активацию апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) при инвазии вневорсинчатого трофобласта в мышечный слой спиральных артерий матки, что является основополагающим процессом в их гестационной трансформации. Ключевая роль в этом процессе отводится апоптотическим цитокинам семейства ФНО, в частности, системе Fas-Fas-L, TRAIL и металлопротеиназам, в частности МПП-12 [11, с.246; 48,

с.17; 85, с.16-19;]. В пользу этого свидетельствует продукция TRAIL как ворсинчатым, так и вневорсинчатым трофобластом [61], экспрессия рецепторов TRAIL-R1 и -R2 на ГМК спиральных артерий, способность TRAIL вызывать апоптоз ГМК, индукция апоптоза ГМК трофобластом по TRAIL-зависимому механизму. Вместе с тем, активируя Akt-, ERK-зависимый путь, TRAIL способствует пролиферации и жизнеспособности эндотелиальных клеток [82, с.51;].

Также к апоптотической трансформации спиральных артерий причастен уИФН повышает чувствительность ГМК к Fas-индуцируемому апоптозу [46, с.102;]. Подобный пермиссивный эффект уИФН наблюдается и в случае стромальных клеток эндометрия, трофобласта и др. Установлено, что уИФН, одним из основных источников которого в трофобласте являются натуральные киллеры (NK), стимулирует апоптоз и снижает секрецию металлопротеиназ (MMP2) [45, с.33;], что приводит к подавлению инвазии вневорсинчато-го трофобласта [54, с.62;].

Таким образом, апоптоз является одновременно и механизмом трансформации спиральных артерий и механизмом, ограничивающим и локализуящим этот процесс. Если по тем или иным причинам процесс не локализуется за счет апоптоза клеток инвазирующего трофобласта, то, в зависимости от степени нарушения, возникает пузырьный занос либо хорионкарцинома [9, с.29;].

Напротив, ранний спонтанный аборт, гестоз и синдром задержки развития плода имеют общие патогенетические моменты, связанные с недостаточной инвазией трофобласта [2, с.968;]. Неполная перестройка спиральных артерий матки вызывает компенсаторные реакции в виде усиления апоптоза в плаценте, приводящие к повышению проницаемости фетоплацентарного барьера для улучшения питания плода [108, с.30293-3; 50, с.130-136;].

Апоптоз инвазирующего трофобласта может быть связан с факторами, вызывающими его преждевременную дифференцировку [47, с.158-162;].

Показано, что при гестозе наблюдается избыточная макро-фагальная инфильтрация децидуальной оболочки. Высказывается предположение, что макрофаги могут влиять на инвазию трофобласта, возможно, инициируя апоптоз последнего. Конкретные механизмы этого процесса пока неясны, но, повидимому, они являются центральными в патогенезе гестоза [62, с.22;].

Апоптозу придается большое значение в формировании фетоматеринской толерантности. Показано участие HLA-G, Fas-FasL, и TRAIL-TRAIL-R в апоптозе материнских лейкоцитов во время беременности [18, с.48; 50, с.136;]. Обнаружена способность синцитиотрофобласта и плацентарных макрофагов секретировать растворимую форму Fas-L, участвующего в формировании толерантности [19, с.80;]. Также в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте экспрессируется лиганд программируемой клеточной смерти (PDL1) [67, с.70;], который, активируя апоптоз Т-клеток, ограничивает экспансию Т-лимфоцитов, подавляет выработку ИФНу и способствует формированию Т-клеточной толерантности [3, с.9;].

Обнаружено, что во вневорсинчатом и ворсинчатом трофобласте синтезируется ингибитор гранзима В-Р1-9, максимальный уровень экспрессии которого зарегистрирован во втором триместре. Полагают, что данный белок позволяет трофобласту блокировать агрессию натуральных киллеров материнского организма [14, с.45;].

Таким образом, апоптоз участвует в процессе формирования фетоматеринской толерантности. Продуцируемые плацентой цитокины вызывают апоптоз в иммунокомпетентных клетках матери и блокируют их апоптоз-опосредованную цитотоксичность по отношению к клеткам трофобласта.

Значительный объем исследований позволяет с уверенностью говорить о важной роли процесс сов программируемой клеточной гибели в решающие периоды развития плаценты. В процессе имплантации благодаря апоптозу происходит высвобождение пространства для внедряющейся в эндометрий

бластоцисты. Во время инвазии вневорсинчатого трофобласта апоптозу принадлежит главенствующая роль в гестационной перестройке спиральных артерий, локализации инвазии. Процессы программируемой клеточной гибели участвуют в формировании иммунологического партнерства между иммунными системами матери и плода, необходимого для вынашивания беременности.

Ведение беременности и родов у женщин с преждевременными родами в анамнезе

Целью лечения является предотвращение преждевременных родов, пролонгирование беременности при угрозе ее прерывания и преждевременном разрыве плодных оболочек с использованием лекарственных препаратов, которые способствуют подавлению сократительной активности матки, улучшают состояния плода при подготовке к родам для того, чтобы улучшить клинические исходы у новорожденных, которые тем лучше, чем больше срок гестации [15, с. 28;].

В нашей стране угрожающие преждевременные роды признают показанием для госпитализации [2, с.74; 6;], с соблюдением постельного режима с преимущественным положением пациентки на левом боку (немедикаментозное лечение). По данным зарубежных исследований, длительный постельный режим, используемый как единственный метод лечения, не дает положительного результата. Рекомендуется режим bedrest (чередование периодов активного отдыха с периодами полного покоя 3 раза в день) [12, с.64;].

Тактика ведения и лечения угрозы преждевременных родов учитывает возможные причины преждевременных родов и определяется: сроком гестации, состоянием матери и плода, наличием целого плодного пузыря,

характером сократительной деятельности матки, степенью изменений шейки матки, наличием кровотечения и его тяжестью [12, с.62;].

Торможение сократительной деятельности матки показано в тех случаях, когда срок беременности не превышает 37 недель, а шейка матки раскрыта менее чем на 4 см.

Для лечения угрозы преждевременных родов применяются разные токолитические препараты, – группа препаратов с разным механизмом действия, подавляющих сократительную активность матки, которым отдали первостепенное значение в пролонгировании беременности, так как их токолитический эффект обусловлен стимуляцией β_2 -рецепторов матки [4, с. 163;].

В настоящее время известный и активно применяемый токолитический препарат β -адреномиметик (Гексопреналин сульфат) имеет достаточно широкий спектр противопоказаний и нежелательных побочных эффектов на организм матери и плода [8, с.61;].

Необходимость снижения дозировки и длительности применения β -миметиков привела к поискам новых альтернативных препаратов для лечения угрозы преждевременных родов. За рубежом в настоящее время ведущее место при проведении токолиза занимают блокаторы кальциевых каналов в (Нифедипин) [11, с.246;]. За счёт того, что он обладает менее выраженными побочными действиями со стороны матери и плода и явными токолитическими эффектами [8, с.61;].

Общие противопоказания к проведению токолиза: акушерские противопоказания (хориоамнионит, отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кувелера) состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери), противопоказания со стороны плода (пороки развития, несовместимые с жизнью, антенатальная гибель плода).

В настоящее время наиболее популярными токолитиками являются селективные β_2 -адреномиметики, блокаторы рецепторов окситоцина и блокаторы кальциевых каналов [12, с.64;].

Препараты селективных β_2 -адреномиметиков являются наиболее изученным в плане материнских и перинатальных эффектов. Их представителями в нашей стране являются Гексопреналина сульфат и Фенотерол. При использовании этих препаратов релаксация миометрия достигается связыванием их с β_2 -адренергическими рецепторами и подавляет сократительную активность миометрия [8, с.61;].

Рекомендуемый гексопреналин сульфат следует начинать с болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата, разведенного в 10 мл изотонического раствора, в течение 5-10 минут с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин [8, с.61;].

При проведении длительного токолиза рекомендуемая доза Гексопреналина сульфат- 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза 430 мкг. При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий разводят 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят в/в капельно. Расчет дозы 0,3 мкг/мин соответствует: 1 ампула (25 мкг) – 120 капель в минуту, 2 ампулы (50 мкг) – 60 капель в минуту и т.д [5, с.24;].

При использовании инфузوماتов: 75 мкг концентрата для инфузий (3 ампулы) разводят в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, скорость введения 0,075 мкг/мин.

Фенотерол (фенотерола гидробромид). При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий 2 ампулы по 0,5 мг (1мл - 2,5 мкг) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Начинают инфузию со скоростью 0,5 мкг/мин (5 капель в минуту), увеличивая дозу при необходимости каждые 15 мин до достижения эффекта. Чаще всего эффективная доза соответствует 1,5–2 мкг/мин (15–20 капель в минуту).

Противопоказания для использования β -адреномиметиков – сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма), гипертиреоз, закрыто-угольная форма глаукомы, инсулинозависимый сахарный диабет, РДС-плода, не связанный с гипертонусом матки.

При использовании β_2 -адреномиметиков необходим: контроль ЧСС матери каждые 15 минут, контроль АД матери каждые 15 минут, контроль уровня глюкозы крови каждые 4 часа, контроль объема вводимой жидкости и диуреза, аускультация легких каждые 4 часа, контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки.

В/в токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем.

Побочные эффекты: со стороны матери: тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, нервозность, беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких, со стороны плода: тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

Необходимо помнить, что частота побочных эффектов зависит от дозы β -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, а при появлении загрудинных болей введение препарата необходимо прекратить.

Блокаторы рецепторов окситоцина. Антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократимости матки. В эту группу входит препарат Атозибан.

Атозибан вводят в/в в 3 последовательных этапа: вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг), сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час или 8 капель/мин.), после этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия Атозибана в дозе

100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час или 3 капли/мин.). Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза на весь курс не должна превышать 330 мг.

Если возникает необходимость в повторном применении Атозибана, также следует начинать с 1 этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 циклов [3, с.9;].

Основными противопоказаниями к применению блокаторов рецепторов окситоцина являются: срок беременности < 24 недель и > 33 полных недель, преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком >30 недель, задержка роста и/или признаки РДС-плода, маточное кровотечение, тяжелая преэклампсия, внутриутробная смерть плода, подозрение на внутриматочную инфекцию, с предлежанием или преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, любые другие состояния, которые касаются как матери, так и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность.

Блокаторы кальциевых каналов. На сегодняшний день перспективными препаратами для токолитической терапии вследствие меньшей выраженности побочных эффектов со стороны беременной являются блокаторы кальциевых каналов. Чаще используется Нифедипин, поскольку доказаны его преимущества по сравнению с другими токолитическими препаратами: меньшая частота побочных эффектов, увеличение пролонгирования беременности, снижение неонатальных осложнений

Нифедипин и Атозибан имеют сопоставимую эффективность в пролонгировании беременности до 7 дней. По сравнению с селективными β_2 -адреномиметиками при применении Нифедипина отмечается улучшение неонатальных исходов, хотя отдаленные результаты пока не изучены. Сравнительных рандомизированных исследований по применению Атозибана и Нифедипина не проводилось.

По данным систематического обзора отмечается тенденция к большей задержке родов, чем на 48 часов при применении Нифедипина.

Схемы применения Нифедипина: 20 мг per os, далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 минут 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 часов в течение 48 часов по показаниям. Максимальная доза 160 мг/сутки. Или 10 мг сублингвально, затем, при необходимости, каждые 20 минут по 10 мг (максимальная доза в течение первого часа 40 мг), затем каждые 4 часа по 20 мг до 48 часов.

Побочные эффекты (только со стороны матери): гипотензия (крайне редко проявляется у пациенток с нормотонией), тахикардия, головные боли, головокружение, тошнота.

Рекомендуемый мониторинг при токолизе Нифедипином: постоянный контроль ЧСС плода, пока имеются маточные сокращения, измерение пульса, АД каждые 30 минут в течение первого часа, затем каждый час в течение первых 24 часов, затем каждые 4 часа.

Токолиз проводится в течение 48 часов, с целью проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр.

Нитроглицерин может индуцировать релаксацию гладкомышечной мускулатуры миометрия. При применении нитроглицерина отмечалось снижение частоты родов до 37 недели, однако не отмечалось влияния терапии на частоту родов до 32-34 недели беременности [3, с.9;]. Препараты этой группы пока не нашли применения в качестве токолитической терапии.

Сульфат магния до настоящего времени остается одним из наиболее популярных средств, для снижения сократительной активности миометрия. Несмотря на это сульфат магния не обладает явным токолитическим эффектом и использование его в качестве токолитика не рекомендуется [3, с.9;].

Профилактика преждевременных родов является крайне сложной и трудно решаемой задачей. Поэтому для более благоприятного исхода, рекомендуется активное ведение родового периода у беременных с отягощенным социальным анамнезом, хотя эффективность его в плане

снижения числа преждевременных родов не доказана. Профилактика недоношенности заключается в правильном ведении женщин с самого начала беременности, определении у неё маркеров, которые указывают на угрожающие преждевременные роды [12, с.64;].

Новая стратегическая задача заключается в том, чтобы понять как подход типа «первичной профилактики» (выявление и устранение факторов риска среди всех женщин, планирующих беременность, с целью профилактики невынашивания) поможет снизить частоту преждевременных родов, благодаря чему повысится эффективность практического применения токолитической терапии при помощи аналогов окситоцина или других препаратов. Вторичная профилактика проводится женщинам из группы риска, при наличии нескольких отягощающих факторах (например, профилактическое наложение шва при невынашивании и многоплодной беременности). Третичная профилактика проводится после начала родовой деятельности, чтобы отсрочить роды и улучшить прогноз для новорожденного.

Исходы родов для недоношенных определяются сроком гестации, а также особенностями течения преждевременных родов. Большинство осложнений, как у матери, так и у плода обусловлены нарушением сократительной деятельности матки.

В первой половине прошлого века стало известно, что повышенная активность эндогенного прогестерона является необходимым условием для развития и поддержания беременности. Снижение прогестерона связано с началом своевременных и преждевременных родов [18, с.48;].

С тех пор прогестерон и его синтетические аналоги — 17- α -гидроксипрогестеронкапроат (17-ОПК) — были протестированы в клинических испытаниях с целью предотвращения преждевременных родов. Препараты применялись ежедневно в виде вагинальных введений 8% геля или 100—400 мг микронизированного прогестерона [14, с.45;].

Большая часть женщин, включенных в исследования, в анамнезе имела преждевременные роды. У женщин с короткой шейкой матки (15 мм и менее) без признаков угрожающих преждевременных родов (схватки и др.) применение прогестерона (200 мг вагинально ежедневно) с середины второго и в третьем триместрах оказалось эффективным [14, с.45;]. В то же время не отмечено эффективности назначения 17-ОПК у женщин с короткой шейкой матки и швами на шейке.

Однако если у тех же женщин швов на шейке нет, 17-ОПК уменьшает перинатальную смертность. Ни прогестерон, ни 17-ОПК не были изучены в качестве профилактических средств у женщин с положительным тестом на фибронектин. Оба препарата доказали свою эффективность в третичной профилактике преждевременных родов после токолиза [21, с.59;].

Синтетический 17-ОПК и микронизированный прогестерон различны по химической структуре и по-разному влияют на организм женщины, в том числе на миометрий. Микронизированный прогестерон способен замедлять сокращения матки, в то время как 17-ОПК не влияет на сократительную способность матки. При многоплодной беременности ни микронизированный прогестерон, ни 17-ОПК не способны предотвратить преждевременные роды [14, с.45;].

Выводы по главе.

В настоящее время отсутствуют конкретные патогенетические исследования причины риска развития ПР у беременных с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом; доклинические диагностические маркеры риска развития.

Анализ литературных источников показал, что преждевременные роды являются результатом воздействия на организм беременной и плода комплекса неблагоприятных медико-биологических, социальных и других факторов. Нестабильность социально - экономических условий жизни женщин репродуктивного возраста, рост соматической патологии и заболеваний, передающихся половым путем, изменение их репродуктивного

поведения - рождение первого ребенка в более позднем возрасте (25-35 лет), систематизации и выявления наиболее значимых факторов риска для прогноза преждевременных родов, влияние на прерывание беременности не является специфическим и относится к числу многофакторных патологических состояний. Следовательно, определение значимости групп факторов и каждого фактора в отдельности дает возможность с большей точностью прогнозировать развитие данной патологии с использованием современных лабораторных исследований при постановке, которых можно прогнозировать ПР. Такой подход к определению тактики ведения беременных женщин позволит проводить целенаправленную профилактику преждевременных родов, которая будет способствовать снижению перинатальной патологии и смертности новорожденных.

В связи с этим остается актуальный вопрос более точного прогнозирования и профилактики риска развития ПР, основанных на доступных и объективных показателях. Все вышеизложенное определяет необходимость и актуальность данного научного исследования.

Обзор по теме: «КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ» подготовлен на материале баз данных: EBSCOhost, Springer NATURE, Scopus, PubMed, Google Scholar, eLibrary за период с 2012-2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Дизайн исследования

Настоящая работа была выполнена в период с 2020 по 2023 гг.

Исследование проводилось в филиале центра РСНПМЦЗМИР г. Самарканда (главный врач – Хамраева Л.К., г. Самарканд).

Анализ, обработка и расчет данных выполнены в отделении патологии беременных филиале центра РСНПМЦЗМИР г. Самарканда (заведующий отделением – Ахмедов Ш.А.).

В исследовании включены проспективный сравнительный анализ (рис. 2.1.).

Дизайн исследования:

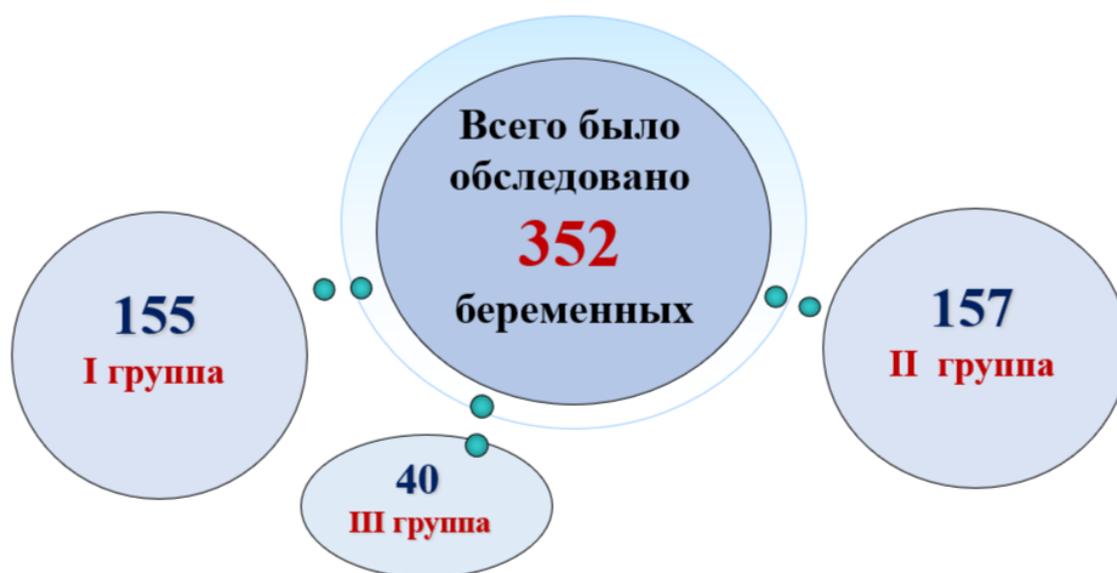


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Данная монография является результатами клинического исследования, одобренного локальным этическим комитетом ВУЗ и выполненного согласно этическими нормами (Good Clinical Practice — надлежащая клиническая практика).

В результате проведенного проспективного исследования были

проанализированы такие данные, как: исходная клиническая характеристика, особенности течения беременности, а также ее исходы у 352 беременных женщин с УПР.

Пациентки были включены в исследование по мере обращаемости. Согласно данным как клинико-лабораторных и функциональных методов обследования, так и поставленному диагнозу, а также в соответствии с разработанными критериями включения в исследование, все беременные были разделены на 3 группы.

Первая (I, n=155) – основная группа беременные с УПР

Вторая (II, n=157) – группа сравнения беременные с УПР

Третья группа – (контрольная, n=40) – обследованы 40 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов, родоразрешенные в срок.

Критериями включения являлись:

1. Одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле;
2. Возраст беременных от 18 до 36 лет;
3. Повторно беременные со сроком гестации от 22 х до 34 недель;
4. Угроза прерывания беременности;
5. Женщины имевшие преждевременные роды в анамнезе родившие через естественные родовые пути;
6. Информированное согласие на участие в исследовании;
7. Наличие медицинского аборта в анамнезе (1 и более аборт в анамнезе).

Критерии исключения.

1. Рубец на матки;
2. Беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией;
3. Тяжелая акушерская патология, требующая elective досрочного родоразрешения;
4. Декомпенсированная плацентарная недостаточность;
5. Врожденные пороки развития плода;

6. Многоплодная беременность;
7. Хронические и острые заболевания почек;
8. ВИЧ инфицированные беременные;

Всем пациенткам, включенным в исследование, был выполнен стандартный набор обследования согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 19 ноября 2017 года № 123н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Каждая женщина была проинформирована с целью и методами проводимого исследования, все пациентки подписали добровольное информированное согласие на их участие в научном исследовании.

Согласно поставленным задачам, проводился сбор следующего биологического материала: цельная кровь, (сыворотка крови), отделяемое из заднего свода влагалища, моча.

Лечение у пациенток с угрозой преждевременных родов, направленное на пролонгирование беременности, выполнялось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Республики Узбекистан «Преждевременные роды» МКБ- 10.

Тактика ведения и родоразрешение беременных определялись по совокупности клинических и функциональных данных, а также по эффективности лечения в каждом конкретном случае.

Методы исследования

Лабораторное обследование включало определение эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты, провоспалительных цитокинов, реактивных белков, определение церулоплазмينا, определение содержания белка S-100, оксида азота, эндотелиальной дисфункции, исследование мочевой кислоты, морфологическое исследования плаценты, статистический анализ.

Все исследования проводились на базе лаборатории родильных домов и частного медицинского центра «МедСИ» и «INNOVA EXPERT».

Кровь для исследования всех параметров забирали из локтевой вены в силиконированную пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия, центрифугировали при 3000—4000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут, в результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -20 до -16°C.

Методы исследования эндогенной интоксикации

Гидрофобные токсические продукты определяли по характеристикам физико-химических свойств альбумина. С этой целью исследовали эффективную (ЭКА) и общую (ОКА) концентрацию альбумина в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд». Использовали набор реактивов «Зонд-Альбумин» (г. Москва) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Рассчитывали: резерв связывания альбумина (РСА), который отражает долю центров альбумина в сыворотке, связывание с которыми не заблокировано метаболитами или токсинами определяли по формуле: $РСА = ЭКА/ОКА$; индекс токсичности плазмы (ИТ), отражающий степень заполнения тканевых центров различными токсическими веществами, определяли по формуле: $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$ (Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., 1994).

Методы исследования антиоксидантной защиты

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) исследовали биохимическим методом с помощью реагентов «Реактив для контроля качества супероксиддисмутазы SD 126 “Randox Laboratories (Великобритания)”» К отмытым эритроцитам добавляли 3 мл фосфатного буфера (pH 7,4) и гомогенизировали до появления однородной суспензии. После центрифугирования при 5000 об/мин в течение 15 минут отбирали 0,5 мл

супернатанта и вносили в центрифужную пробирку, содержащую 1 мл хлороформно-спиртовой смеси (2:1, по объёму). Полученную смесь охлаждали, тщательно перемешивали и центрифугировали. Водно-спиртовой слой, содержащий фермент отбирали и добавляли несколько капель насыщенного раствора KH_2PO_4 . Ферментный препарат получали разбавлением полученной фазы в 20 раз. В состав реакционной среды входили нитросиний тетразолий (57 мкмоль), НАД*Н (98,5 мкмоль), феназинметасульфат (16 мкмоль) и 0,2 мл ферментного препарата. Нитросиний тетразолий используется как индикатор, способный акцептировать электроны и восстанавливаться до формазана, имеющего максимум поглощения при 560 нм. Восстановленная форма биформазана окрашена от синего до черного цвета. Реакция протекала 10 минут в 0,5 моль фосфатном буфере (рН 8,3) с ЭДТА (0,1 ммоль) при 250 С в аэробных условиях (Гуревич В. С. и др., 1990). В контрольную пробу ферментный препарат не вносили.

Количественное определение каталазы определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагента «Кат. SEC418Hu» фирмы Cloud-Clone Corp.

Методы исследования липопереокисления

Определение диеновых конъюгатов проводили спектрофотометрическим методом (Ганстон Ф. Д., 1986), малонового диальдегида (МДА) с тестом тиобарбитуровой кислотой, ТБК активных продуктов с набором реагентов «ТБК АГАТ» Россия, Москва. Липиды из эритроцитов экстрагировали хлороформметанольной смесью. Суммарный препарат липидов высушивали досуха на роторном вакуумном испарителе, остаток липидов растворяли в гексане. Спектр поглощения регистрировали при длинах волн 190-275 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Окисленность липидов оценивали по величинам индексов окисленности, рассчитываемых на 1 мг липидов по определению отношения A_{232} / A_{215} и

$A_{275/A_{215}}$ (A - оптическая плотность при указанных длинах волн).
Содержание выражали в усл.ед./мг липидов.

$$A = T \% / (100\% - T\%),$$

где, A – активность фермента в условных единицах, рассчитанная на 1 мг белка, $T\%$ – процент торможения реакции восстановления нитросинего тетразолия в пробе за минуту.

Определение малонового диальдегида (МДА) проводили тестом с тиобарбитуровой кислотой, диеновые конъюгаты – спектрофотометрически при 233 нм.

Исследование провоспалительных цитокинов

Уровень цитокинов в сыворотке крови (интерлейкинов 1, 2, 4, 6, 8, 10 фактора некроза опухоли) определяли иммуноферментным методом с использованием соответствующих реагентов ЗАО «Вектор-Бест» по протоколу фирмы-изготовителя.

На полистироловые планшеты («COSTAR», Франция) сорбировали первые моноклональные антитела к соответствующему цитокину 50 мкл на лунку с концентрацией 10 мкг/мл в сорбционном карбонатном буфере 0.1M pH 9.0 в течение часа при комнатной температуре на шейкере. Проводили двукратную отмывку фосфатным буфером 0.05M pH 7.2 с 0.1% детергентом NP-40 («SIGMA», США). Для этого с помощью 12-канальной автоматической пипетки («COSTAR», Франция) в каждую лунку вносили по 100 мкл отмывочного фосфатного буфера, после чего внесенный буфер аспирировали пипеткой. После окончания отмывки проводили блокировку, внося по 100 мкл в каждую лунку фосфатного 0.05M буфера с 1% БСА, после чего проводили двукратную отмывку как описано выше. Затем вносили исследуемые образцы в объеме 50 мкл на лунку, делая 2-3 двукратных разведения, исследования выполняли в 3 параллелях. Разведения образцов проводили в отмывочном фосфатном буфере. Одновременно с образцами в один из рядов планшета вносили стандартный образец цитокина в разной концентрации. Планшет с

образцами инкубировали 1 час на шейкере при комнатной температуре или при +4-С в течение ночи. По окончании инкубации проводили двукратную отмывку, как описано выше. Затем в планшет вносили вторые поликлональные кроличьи антитела к соответствующим цитокинам по 50 мкл на лунку в концентрации 1 мкг/мл. Инкубацию со вторыми антителами проводили 1 час при тех же условиях, что и предыдущие стадии, после инкубации делали двукратную отмывку. На последнем этапе в планшет вносили козьи анти-кроличьи антитела, меченные ⁸⁸ пероксидазой хрена (“SIGMA”, США), инкубировали в течение часа в тех же условиях. Концентрация данных конъюгатов подбирается опытным путем для каждого конкретного цитокина. После окончания последнего этапа выполняли четырехкратную отмывку. Окрашивание проводили в фосфатно-цитратном буфере 0.1М рН 5.0 с внесенным красителем ортофенилендиамином в концентрации 0.5мг/мл и 0.06% перекисью водорода в качестве субстрата. Платы выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 15-20 мин. до полного появления окрашенного продукта ферментной реакции. Остановку реакции осуществляли внесением в лунки равного объема 1М HSO. Результаты реакции учитывали при длине волны 495нм на спектрофотометре для планшетов модели 3550 («Bio-Rad», США).

Определение реактивных белков крови

C- белок – это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей – альфа и в особенности интерлейкина-6) его синтез увеличивается уже через 6 часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов после начала воспаления.

C реактивный белок определяли методом Иммунотурбидиметрия Мг/л. Повышенное содержание базовых концентраций которого в крови указывает на воспалительный процесс в стенке сосудов, приводит к развитию различных

осложнений.

Перед взятием анализа беременных просили не принимать пищу в течение 12 часов перед исследованием, исключить физическое и эмоциональное перенапряжение за 30 минут до исследования.

Определение церулоплазминов крови

Модифицированный метод Ревина основан на участии церулоплазмينا (ЦП) в окислении р-фенилендиамина [58]. Определение церулоплазмينا в крови проводили биохимическим методом с помощью реагентов «СЕР», реагент для определения на анализаторе IMMAGE 800.

Реактивы: 1. 0,4 М ацетатный буфер (рН 5,5) приготовленный путем смешивания растворов 1 и 2 (в соотношении 9:1): 1-й раствор – 54,44 г ацетата натрия помещали в мерную колбу на 1 л и доводили дистиллированной водой до метки, и 2-й раствор – 22,6 мл ледяной уксусной кислоты растворяли и доводили до метки 1 л дистиллированной воды. 2. 3. 1,3 %-ный раствор фтористого натрия. 0,5%-ный раствор солянокислого р-фенилендиамина.

Ход определения. В пробирки поочередно добавляли по 8 мл ацетатного буфера и 0,1 мл плазмы. К контрольным пробам вносили 2 мл раствора фтористого натрия (с целью инактивировать ферментативную активность церулоплазмينا), опытные оставляли без изменений. Следующим этапом в обе пробирки вносили по 1 мл раствора солянокислого р-фенилендиамина. Пробирки встряхивали, помещали в термостат и подвергали инкубированию в течение часа при температуре 37оС. По завершению этого времени во все пробирки (за исключением контрольной) вносили по 2 мл раствора фтористого натрия. Содержимое пробирок вновь перемешивали и отправляли в холодильник на 30 мин. Колориметрирование проб производилось против контроля с бледнорозовой окраской в кюветах с толщиной слоя 1,0 см при длине волны 530 нм.

Расчет концентрации ЦП в мг/л производили умножение значения оптической плотности на коэффициент пересчета 875:

ЦП (мг/л) = D . 875, где:

D – оптическая плотность анализируемого образца.

Определение содержания белка S-100

Определение содержания белка S-100 проводили твердофазным иммуноферментным методом, используя реактивы фирмы CanAg (Швеция). Полученную сыворотку в объеме 0.5 мл замораживали и хранили при температуре -20°C не более 2 месяцев. Стандарты и образцы пациентов инкубируются вместе с биотинилированными анти- S-100 моноклональными антителами (полученными из мыпт) в покрытых стрептавидином ячейках микропланшета. В процессе инкубации белок S-100, содержащийся в стандартах или образцах пациентов, адсорбируется на покрытых стрептавидином ячейках микропланшета с биотинилированными анти- S-100 моноклональными антителами. Стрипы затем промываются и инкубируются с анти S-100 моноклопальными антителами, мечеными пероксидазой хрена. После промывки в каждую ячейку добавляется буферный субстрат и проходит ферментная реакция. В процессе реакции развивается голубая окраска, если присутствует антиген. Интенсивность окраски пропорциональна количеству антигена S-100, присутствующему в образце. Интенсивность окраски измеряется на микроплашплетном ридере при длине волны 405 нм после добавления стоп раствора. Стандартные кривые строятся для каждого анализа в координатах: оптическая плотность против концентрации для каждого стандарта. Концентрация S-100 в образцах пациента рассчитывается по калибровочной кривой.

Методы исследования оксида азота

О продукции оксида азота судили по содержанию в плазме крови стабильных метаболитов (NOx), которые определяли путем регистрации конечных стабильных метаболитов оксида азота – нитратов/нитритов [И.Л. Емченко и др., 1994] – с реагентом «Окись азота (NO)», 192 (детекция - 540 нм), кат. номер KGE001 Россия, Москва.

Концентрацию нитритов определяли по калибровочному графику и затем рассчитывали по формуле:

$$X(\text{мг/л}) = C1 \cdot V1 \cdot 1,016, \text{ где:}$$

$C1$ – концентрация нитрит-иона, найденная по калибровочному графику; $V1$ – объем безбелкового экстракта; 1,016 – коэффициент отношения общего объема фотометрируемого раствора (мл) к объемам образца, взятого для анализа (мл) и безбелкового экстракта, взятого для дальнейшего анализа (мл). Перерасчет в мкмоль/л проводили по формуле:

$$X1 = \frac{X(\text{мг/л})}{0,054}$$

где 0,054 – средняя масса нитрит/нитратов 0,01 мкМ.

Методы исследования эндотелиальной дисфункции

- D-димер – белок, продукт разрушения молекулы фибрина. D-димер – определяли путем латексного агглютинационного иммуноанализа с применением реагентов фирмы «Ренам» (Россия).

- Фактор фон Виллебранда (vWf) – гликопротеин, синтезируемый эндотелиоцитами. Уровень фактора фон Виллебранда свидетельствует о состоянии реологических свойств крови. Рост концентрации vWf в плазме крови обнаруживается при стимуляции или повреждении эндотелиоцитов, агрегации тромбоцитов и т.д. [12]. Исследование Фактора фон Виллебранда проводилось с использованием тест-системы TECNOZYM vWF ELISA («Technoclone») методом ИФА.

Определение тромбомодулина проводили ИФА-методом реагентами производства “BCM-diagnostics”.

Исследование мочевой кислоты

Мочевую кислоту в сыворотки крови у матери и новорожденного определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Образец

крови собирали в простой флакон и инкубировали при 37 ° С в течение 30 минут, после инкубации сгусток удаляли, а оставшийся образец брали в центрифужную пробирку, тестовый образец центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10-20 минут. Надосадочную жидкость собирали в чистую и сухую сывороточную пробирку для анализа на мочевую кислоту.

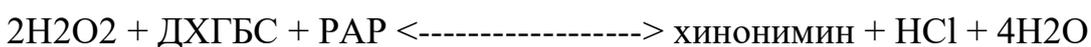
В случае приема пациентом препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, аспирина, лозартана), они отменялись на 3-4 дня. Также беременным и группе контроля назначалась диета с ограничением пуринов на 3 дня до забора анализов. Образовавшаяся в ходе реакции перекись водорода реагирует в присутствии пероксидазы с натриевой солью N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3-триметиланилина (ТООС) и 4аминофеназоном (РАР) с появлением краснофиолетового хинонимина.

Схема реакции:

Уриказа



Пероксидаза



Реагенты после вскрытия флаконов хранились при температуре 2-8°С и были использованы в течение 2 недель. Моча перед началом определения разводилась в отношении 1+10 дистиллированной водой. Образцы проб инкубировались 10 минут при 20-25°С или в течение 5 минут при температуре 37°С. Вычисление МК в сыворотке крови производилось по формулам:
Сыворотка:

А пробы

$$C = 476 \times \text{-----} [\text{мкмоль/л}];$$

А стандарт

Тест линеен до концентрации мочевой кислоты 20 мг/дл или 1190 мкмоль/л. Если содержание мочевой кислоты в пробе превышало 1190 мкмоль/л, проба дополнительно разбавлялась физиологическим раствором в отношении 1+1 и исследование проводилось повторно. Полученный результат

умножался на 2 (коэффициент разведения). Референтные пределы МК в сыворотке крови: 200-420 ммоль/л. Для пересчёта показателя концентрации МК в сыворотке крови из мкмоль/л в мг/дл применяли коэффициент 59,48, на который значение делилось.

Исследование околоплодных водах: Забор передних околоплодных вод производили в первом периоде родов при самопроизвольном вскрытии плодного пузыря или амниотомии. Взятие амниотической жидкости осуществляли при исследовании женщины с нижней ложки шприцем в количестве 5–10 мл. Биохимическое исследование проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912». Околоплодные воды предварительно центрифугировали при 2700 об/мин в течение 5 минут для отделения от цервикальной слизи, сыровидной смазки, мекония, чешуек эпидермиса и пушковых волос плода, после определяли количество.

Исследование системы гемостаза

Для определения состояния свертывающей системы крови исследовались её отдельные звенья и общая коагуляционная способность крови:

время спонтанного свертывания крови по методу Ли-Уайта (1913),
время рекальцификации плазмы крови по Бергерхофу-Рокку (1954),
толерантность плазмы крови к гепарину по Поллеру в модификации В. П. Балуды (1954),
каолиновое время крови по Хаттерсли (1966),
протромбиновое время крови по методике Квика (1966),
тромбиновое время крови по Биггс-Макфарлену (1962),
концентрацию антитромбина III по Хансену в модификации К.М. Бишевского (1963),
по методике Nanniga Guest (1967) определялись продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме,
фибрин-мономерные комплексы (продукты паракоагуляции) по Годаль

в модификации В.Г. Лычева (1975),

естественный лизис кровяного сгустка по М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузнику (1962),

эуглобулиновый метод определения фибринолитической активности крови по Коваржик-Баллок (1954).

С целью определения коагуляционно-литического состояния тканевых структур печени при проведении вышеуказанных тестов в реагирующую смесь добавляли экстракт печени, полученный по способу В.П. Скипетрова (1969).

Морфологические и гистологические методы исследования.

Морфологические методы исследования были проведены в 1й Клиники СамМУ на кафедре Паталогической анатомии с курсом секционной биопсии под руководством заведующей кафедрой доцента Хамидовой Ф.М..

Все плаценты после родоразрешения были подвергнуты морфологическому и гистологическому анализу. Все образцы в количестве 317 были собраны сразу после родов, независимо от тактики родоразрешения.

Ткань плаценты транспортировалась в среде RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко) с добавлением 100 мкг/мл гентамицина в течение 1 часа при температуре от 0 до +4°C. Далее производилась гомогенизация ткани с небольшим добавлением лизирующего раствора на частицах, строго в соответствии с протоколом.

Для окраски пользовались метиленовым синим $\times 400, \times 600$, гематоксилином и эозином $\times 10, \times 100, \times 200, \times 400$.

Проводили электронную микрофотографию ($\times 4800, \times 5600$),

Циркулирующие эндотелиоциты определяли в камере Горяева.

Оценивали макроскопические признаки: – малая величина и масса плаценты; – разнообразная патология пуповины.

Микроскопические признаки: – острый хориоамнионит и другие признаки внутриматочной инфекции; – различные нарушения дифференцировки ворсин в виде замедленного или ускоренного созревания; – признаки материнской и

плодной мальперфузии; - десквамированные эндотелиоциты; - влияние гиперурикемии на деструкцию плаценты.

Цитологическая диагностика - оценивали количества циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови с помощью методов микроскопии. С помощью традиционного метода мы осуществили морфометрическое исследование функциональном состоянии эндотелия у беременных. В работе была применена модифицированная методика подсчета десквамированных эндотелиоцитов (Овсяник Д.М., Фомин А.В., 2014) [62], которая включала окраску цитологического препарата раствором 0,1% метиленового синего окрашивала цитоплазму клеток в голубой цвет, фрагменты ядра – в темно-синий цвет для оптимального цветового контраста и четкости изображения при проведении КММ. У каждого пациента проводился подсчет количества эндотелиоцитов в 10 пробах камеры Горяева, и определялось среднее значение количества циркулирующих ДЭК. Одновременно проводилась съемка препарата с тубуса микроскопа фотокамерой, перенос и сохранение изображения с использованием программы для конвертирования файлов. В автоматическом режиме осуществлялась тоновая коррекция изображения для минимизации уровня ошибок, связанных с окраской и освещением. Изображение биообъектов выделялось (сегментировалось) под контролем оператора и определялись средние морфометрические параметры десквамированных эндотелиоцитов.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере.

Все полученные данные были упорядочены, закодированы и внесены в таблицы. Эти данные включали сведения о паритете, возрасте, сроке беременности на момент проведения УЗИ, данные о перенесенных заболеваниях и исходы данных.

Для статистического анализа данных использовали оригинальный пакет

программ Statistica 12.0, IBM SPSS Statistics 28.0.1.0 и Microsoft Excel 2013.

В основу математической обработки материала были положены непараметрические методы математической статистики.

При анализе количественных параметров (вариационных рядов) данные представлялись в виде медиан параметров Me и квартилей распределений: нижнего – $Q1$ и верхнего – $Q2$, в формате $Me (Q1;Q2)$, использовали также разброс (минимальное и максимальное значение). Сравнение групп наблюдения друг с другом количественных параметров производили с помощью критериев, Манна-Уитни и Смирнова.

При анализе частотных таблиц (таблиц сопряженности) использовали непараметрический критерий χ^2 (Хи-квадрат).

Различия распределений приводились в виде значений P , при интерпретации результатов статистического анализа величина уровня значимости $P=0,05$ принята за критическую, считали различия статистически значимыми при значении параметра $P<0,05$, для близких к нулю значений указывали $P<0,001$.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Результаты проспективного исследования

Для определения одного из звеньев патогенеза ПР под нашим наблюдением находились 352 беременных с угрожающими ПР в гестационном возрасте 22-34 недель. Пациентки были включены в исследование по мере обращаемости и госпитализированы в отделение патологии беременных филиал центра Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка г. Самарканда в период с 2020-2023 гг.

Были проанализированы такие данные, как: исходная клиническая характеристика, особенности течения беременности, клинико-лабораторные методы обследования. В соответствии с разработанными критериями включения в исследование, все беременные были разделены на 3 группы (рис. 3.1).

Дизайн распределение групп:

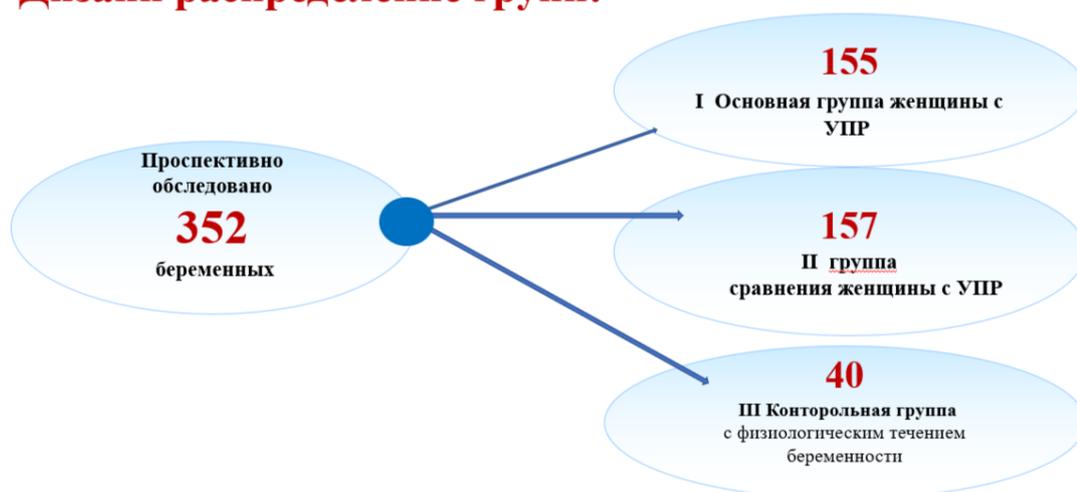


Рисунок 3.1. Дизайн распределения групп

Возраст женщин варьировал от 19 до 38-х лет. Самый юный возраст при наступлении преждевременных родов - 18 лет, и более поздний- 38 лет, в среднем составил, $27 \pm 2,9$ лет во всех группах (рис.3.2.).

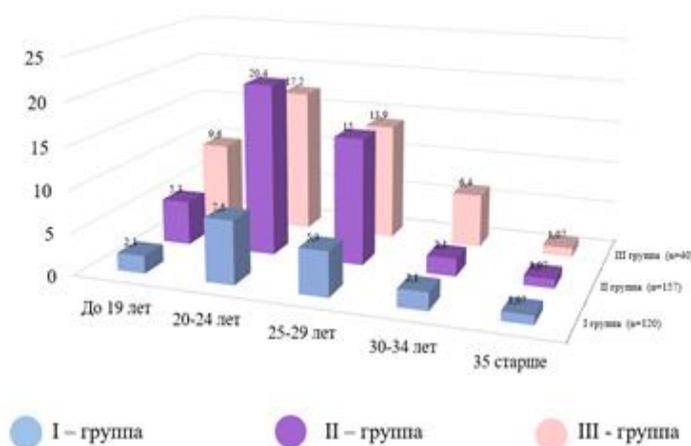


Рисунок 3.2. Распределение обследованных женщин по возрасту

В I группе средний возраст составил $27 \pm 1,7$ лет, во II-й группе $28 \pm 1,0$ лет, в группе контроля средний возраст составил $26,5 \pm 2,1$ лет (таб. 3.1.).

Таблица 3.1.

Антропометрические данные

Показатель	Группы, n (%)			P value
	1 (n=155)	2 (n=157)	3 (n=40)	
Возраст	27 (25;33)	29 (26;36)	26,5 (19;29)	$p^1=0,52^*$ $p^2=0,02^*$
Рост, см	$164,5 \pm 6,8$	$165,4 \pm 5,9$	$167,2 \pm 7,6$	$p^1=0,15^*$ $p^2=0,14^*$
Масса тела, кг	$71,2 \pm 11,5$	$68,8 \pm 10,2$	$63,4 \pm 5,8$	$p^1=0,11^*$ $p^2=0,14^*$
ИМТ, кг/м ²	$26,8 \pm 3,98$	$25,1 \pm 6,2$	$22,6 \pm 2,98$	$p^1=0,35^*$ $p^2=0,45^*$

Примечание: p^1 – сравнение 1 и 3 групп, p^2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий $P < 0,05^$

Средний рост составил – в I группе $164,5 \pm 6,8$ см, во II-й группе $165,4 \pm 5,9$ см, в группе контроля $167,2 \pm 7,6$ см.

Масса тела – в I группе $71,2 \pm 11,5$ кг, во II-й группе $68,8 \pm 10,2$ кг и в

группе контроля составил $63,4 \pm 5,8$ кг. Индекс массы тела – в I группе $26,8 \pm 3,98$ кг/м², во II-й группе $25,1 \pm 6,2$ кг/м² и в группе контроля составил $22,6 \pm 2,98$ кг/м².

При анализе место жительства преобладали городские жительницы. По социальному положению среди обследованных: студентки составили — 18,2 %, работающие – 40,3 %, домохозяйки – 41,5%. (рис.3.3.)

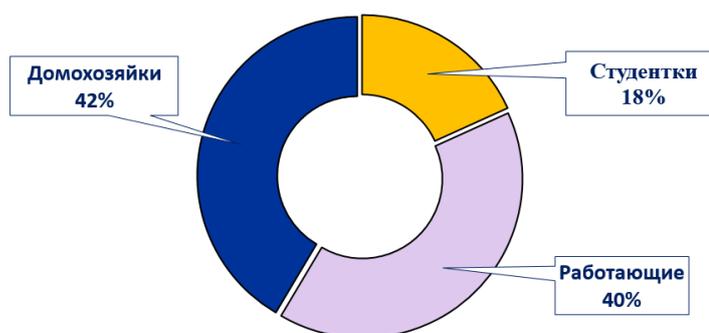


Рисунок 3.3. Социальное положение обследованных женщин
Местность проживания пациенток представлена в (таб. 4.2.)

Таблица 3.2.

Место проживания пациенток

Показатель	Группы, n (%)			P
	1 (n=155)	2 (n=157)	3 (n=40)	
Город	92 (59,3 %)	90 (57,3 %)	20 (50 %)	P1=0,358 P2=0,405
Сельская местность	63 (40,6 %)	67 (42,6 %)	20 (50 %)	P1=0,358 P2=0,405

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий P < 0,05

Для выявления группы риска по анамнезу нами была использована «Прогностическая матрица для выявления факторов риска» (ЭВМ программа : 13.03.2022 г. (Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан № DGU 2022 1122)) (рис. 3.4.)

Факторы риска		Есть 1 балл /Нет 0 бала	НИП %
Стресс	Есть/нет	1/0	
Вредные привычки	Есть/нет	1/0	
Проф. вредности	Есть/нет	1/0	
Возраст до18 доэ 30	Есть/нет	1/0	
Аборты в анамнезе	Есть/нет	1/0	
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	Есть/нет	1/0	
Кровянистые выделения из половых путей		1/0	
I триместре	Есть/нет	1/0	
II триместре		1/0	
III триместре		1/0	
Угроза прерывания берем		1/0	
I триместре	Есть/нет	1/0	
II триместре		1/0	
III триместре		1/0	
Рубец на матке	Есть/нет	1/0	
Гинекологические заболевания в анамнезе	Есть/нет	1/0	
Угроза прерывания	Есть/нет	1/0	
Гипертензивные нарушения	Есть/нет	1/0	
Тяжелая преэклампсия, Эклампсия	Есть/нет	1/0	
ПНОВ	Есть/нет	1/0	
ПРПО	Есть/нет	1/0	
Отслойка НРП	Есть/нет	1/0	
Кровянистые выделения из п/п.	Есть/нет	1/0	
ПНОВ до 36 недель	Есть/нет	1/0	
Резус отр. кровь не иммунизированная	Есть/нет	1/0	
СС заболевания	Есть/нет	1/0	
Заболевания почек и печени	Есть/нет	1/0	
Тяжелая анемия	Есть/нет	1/0	

Рисунок 3.4. Прогностическая матрица для выявления факторов риска

По результатам матрицы беременных можно разделить на 3 группы

- ✓ 1 группа – низкая вероятность развития ПР (до 5 баллов);
- ✓ 2 группа - средняя, вероятность развития ПР (от 6 до 20 баллов);
- ✓ 3 группа - высокая вероятность развития ПР (более 20 баллов)

В нашем исследовании мы выбирали группу женщин средней и высокой вероятностью развития ПР с гиперурекимией.



Рисунок 3.5. Содержание мочевой кислоты в крови у беременных

Изменения содержания мочевой кислоты в крови у беременных бывает за счет: защитного антиоксидантного механизма при наступлении беременности, активной деятельности функции плаценты, обменных нарушений, нагрузки перфузии и воспалительных процессов почек, бессимптомной форма гиперурикемии неясной этиологии, врожденной энзимопатии.

Известно, что репродуктивное и соматическое здоровье женщины зависит от нормального функционирования менструального цикла. Сравнительный анализ характера менструальной функции не выявил статистически значимых различий по периоду становления, продолжительности менструации, а также длительности менструального цикла между исследуемыми группами. Данные, характеризующие менструальную функцию обследованных женщин, представлены на (таб.3.3.).

Таблица 3.3.

Характеристика менструальной функции (n, %)

Показатель		Группы, n (%)			P value
		1 (n=155)	2 (n=157)	3 (n=40)	
Возраст менархе, годы	<11 лет	38 (24,5)	24 (15,2)	10 (25)	$p^1=0,061$ $p^2=0,084$
	12-14 лет	80 (51,6)	105 (67)*	20 (50)	$p^1=0,060$ $p^2=0,030*$
	≥ 15 лет	37 (23,8)	28 (17,8)	10(25)	$p^1=0,15$
Продолжительность менструации, дни	<4	19 (12,2)*	29 (18,4)	10 (25)	$p^1=0,045*$ $p^2=1,240$
	5-7	125 (80,6)	120 (76,4)	30 (75)	$p^1=0,7856$ $p^2=0,6032$
	8-25	11 (7,1)	8 (5)		$p^1=0,2022$
Характер менструальных выделений	Умеренный	81 (52,2)*	116 (73,8)*	40 (100)	$p^1=0,021*$ $p^2=0,013*$
	Обильный	57 (36,8)	41 (26,2)		
	Скудный	17 (10,9)	0 (0)		
Характер цикла	Регулярный	107 (89,2)	144 (91,7)	40 (100)	$p^1=0,081$ $p^2=0,193$
	Нерегулярный	13 (10,8)	13 (8,2)		

Примечание: p_1 – сравнение 1 и 3 групп, p_2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий $P < 0,05$

Однако, следует отметить, что для женщин, родивших своевременно,

статистически чаще встречался умеренный характер менструального кровотечения, тогда как для групп 1 и 2 статистически значимо встречался обильный характер менструального кровотечения.

При изучении особенностей гинекологического анамнеза оказалось, что все нозологии распределены примерно с равной частотой во всех группах без статистически значимых различий между исследуемыми группами. Стоит отметить, что гинекологические заболевания преобладали в 2-й группе (табл. 3.4.).

Таблица 3.4.

Гинекологические заболевания

Показатель	Группа, n (%)		P value
	1 (n=155)	2 (n=157)	
Миома матки	5 (3,2)	12 (7,6)	p=0,232
Эктопия шейки матки	15 (9,7)	24 (15,2)	p=0,509
Хронический эндометрит	40 (25,8)	76 (48,4)	p=0,012*
Хронический сальпингоофорит	20 (12,9)	44 (28,0)	p=0,026*

Примечание: p – сравнение 1 и 2 групп *- достоверность различий P < 0,05*

Важно отметить, воспалительные заболевания, как сальпингоофорит встречался 12,9 % в первой и 28 % во второй группе, эндометрит 25,8% и 48,4 % во второй группе.

При изучении паритета согласно критериям включения все женщины были в основном повторнородящими.

Таблица 3.5.

Результаты репродуктивного анамнеза исследуемых групп.

Показатель	Группы исследования, n (%)			P
	1-я (n=120)	2-я (n=157)	3-я (n=40)	
Тип родов				
спонтанный	79 (70)	80 (51)	3 (7,5)	P1=0,028* P2<0,001*
индуцированный	21 (20)	77 (49)	5 (12,5)	P1=0,286 P2<0,001*
Другие параметры				
первобеременные	20 (12,9)	-	33 (82,5)	P1<0,001*
повторнбеременные	135 (87,0)*	157 (100)*	7 (17,5)	P1<0,001*

				P2<0,001*
первородящие	18 (11,6)*	-	33 (82,5)	P1<0,001*
повторнородящие	137 (88,3)*	157 (100)*	7 (17,5)*	P1<0,001* P2<0,001*
Невынашивание беременности	34 (21,9)	43 (27,3)	0	-
Преждевременные роды в анамнезе	58 (37,4)	69 (43,9)	0	-
Медицинский аборт	67 (43,2)	109 (50,4)	0	P1<0,786
Неразвивающиеся беременности	32 (20,6)	45 (41,2)	0	P1<0,060
Самопроизвольный выкидыш	35 (22,5)	64 (58,7)	0	P1<0,057
Гипертензионные состояния	51 (32,9)	69 (43,9)	0	P1<0,076
Внутриматочные манипуляции	16 (10,)	28 (17,8)	3 (7,5)	P1<0,089 P2<0,121

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий P <0,05

Частота индуцированных родов составила 20 % в первой группе, 49 % – во второй и 12,5 % в третьей группе, спонтанных – 70 % в первой, 51 % во второй и 7,5 % соответственно.

Первобеременные в первой группе составили 12,9 %, повторнобеременные 87 %, повторнородящие женщины в первой группе 88,3 % и во второй группе составили 100 %.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что невынашивание беременности составило 21,9 % и 27,3 % наблюдений соответственно.

Преждевременные роды в анамнезе были у 37,4% в первой и 43,9% во второй группе.

Количество аборт в первой группе наблюдалось до 43,2 %, во второй 50,4% случаев, из них неразвивающаяся беременность – 20,6% и 41,2%, самопроизвольный выкидыш 22,5 % и 58,7 % случаев.

Гипертензивные состояния - 51 (32,9 %) и 69 (43,9 %), внутриматочные манипуляции 10% и 17,8% соответственно.

Итак, отмечено, что факторами высокого риска угрозы прерывания беременности и преждевременных родов являются первая беременность,

первые роды, невынашивание беременности в анамнезе, разного рода прерывания беременности (самопроизвольные, медицинские), воспалительные заболевания. Они могут негативно влиять на течение беременности.

При проведении анализа сопутствующих заболеваний было обнаружено, что железодефицитная анемия (ЖДА), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей достоверно чаще диагностировались у женщин исследуемых групп.

Анализ сопутствующих заболеваний представлен в (таб. 3.6.).

Таблица 3.6.

Результаты соматических заболеваний.

Показатель	Группы, n (%)		P value
	1 (n=155)	2 (n=157)	
Анемия	46 (29,6)	48 (30,6)	$p^1=0,12$
ССЗ	2 (1,3)	5 (3,18)	$p^1=0,12$
Миопия	22 (14,1)	28 (17,8)	$p^1=0,12$
Гипотиреоз	10 (6,5)	12 (7,6)	$p^1=0,39$
Хронический цистит	5 (3,2)	40 (25,4) *	$P^1=0,04^*$
Хронический пиелонефрит	12 (7,7)	32 (20,38)	$p^1=0,024^*$
Варикозное расширение вен нижних конечностей	15(9,6)	24 (15,2)	$p^1=0,15$
Нарушение жирового обмена	6 (3,8)	4 (2,5)	$p^1=0,42$

Примечание: p^1 – сравнение 1 и 2 группы.

- достоверность различий $P < 0,05^$

Известно, что инфекционный фактор является одной из главных причин реализации преждевременных родов, в связи с чем в работе была проанализирована частота инфекционно-воспалительных заболеваний и определен спектр возможных возбудителей. Исследование влагалищной микрофлоры произведено у всех женщин исследуемых групп.

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз, чаще встречался в группе 2.

В соответствии с Приказом МЗ РУз №123н от 19.11.2017г., пациентки с

преждевременными родами в сроке до 34 недель должны быть транспортированы в стационар третьего уровня, и это правило не нарушалось. В то же время, родоразрешение в сроке более 34 недель возможно в учреждениях 2 уровня, а при доношенной беременности – на 2 и 1 уровнях (в зависимости от наличия или отсутствия осложнений беременности, экстрагенитальных заболеваний). Итак, маршрутизация беременных и рожениц была соблюдена, и ранние роды в нашей когорте встречались одинаково часто у жительниц города и села.

Учитывая то, что пациентки с угрозой преждевременных родов часто имеют осложнение в виде преждевременного излития околоплодных вод, мы определили продолжительность безводного промежутка. В 1-й и 2-х группах безводный промежуток колебался от 17 часов 17 минут в первой и 12 часов 27 минут во второй группе, средний безводный промежуток составил $14\text{ часов }43 \pm 29\text{ минут}$, $12\text{ часов }33 \pm 17\text{ минут}$ соответственно.

Одним из важнейших вопросов, который волнует акушеров всего мира, это оптимальная тактика родоразрешения при ПР. Принимая во внимание, что в настоящее время отсутствует единая концепция ведения ПР.

Всем 352 беременным женщинам с УПР была назначена традиционная сохраняющая беременность терапия которая включала в себя:

Препараты для токолиза: 1. **Нифедипин** -10 мг внутрь каждые 30 минут (максимальная разовая доза 40 мг). Затем — по 10 мг каждые 4–8 часов внутрь в течение не более 48 часов от начала терапии; или • 20 мг внутрь, далее, если сокращения матки сохраняются через 30 минут 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 4–8 часов в течение не более 48 часов от начала терапии.

Индометацин- НПВС блокирующий синтез простагландина синтетазой частично блокирует развитие воспалительного ответа.

Особенности применения:

- Использовать не более 48 часов и при гестационном сроке менее 32 недель.

• Схема токолиза: начиная с 50–100 мг ректально или внутрь, затем по 25 мг каждые 6 часов.

Г

и

н

и

п

р

а

л • По завершении в/в введения — по 1 таблетке гинипрала (500 мкг) каждые 4–6 часов.

• Сочетать токолиз гинипралом с приемом внутрь изоптина или фенотина 40 мг 4 раза в день или 80 мг 3 раза в день.

е **Магния сульфат-** Отсутствует явный токолитический эффект и использование в качестве токолитика не рекомендуется.

а • Используется для нейропротекции плода согласно протоколу.

2 **Атозибан** - блокатор окситоциновых рецепторов

- Средство, угнетающее родовую деятельность, блокатор окситоциновых рецепторов.

д Вводят в/в в три этапа:

р 1) вначале в течение 1 мин вводят в начальной дозе 6.75 мг;

е 2) сразу после этого в течение 3 ч проводится инфузия в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/ч, доза атозибана 18 мг/ч);

н 3) после этого проводится продолжительная (до 45 ч) инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/ч, доза атозибана 6 мг/ч).

о Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 ч.

м Максимальная доза атозибана на весь курс составляет 330 мг.

и **Нитроглицерин** - При экстренных случаях.

т

и

к

г

При необходимости **Прогестерон** 200 мг 2 раза в день до 36 недель беременности. Дополнительная к традиционным комплексная терапия была назначена только беременным основной группы (глава 6).

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди исследуемых групп (n=352), ПР чаще наблюдались у женщин которые получали традиционную терапию во второй группе 33,1% случаев. Все роды заканчивались чаще через естественные родовые пути (глава 6).

Результаты ультразвукового исследования

Из данных УЗИ в рамках исследования при абдоминальной эхографии анализированы такие параметры как, тонус матки, количество околоплодных вод, состояние плаценты, длина шейки матки (ДШМ) в мм, и состояние плода. Для анализа 352 беременных были разделены на 2 группы. Первая основная группа (n =312) беременных с УПР и вторая контрольная 40 беременных женщин с физиологическим течением беременности.

Для выявления изменений шейки матки с использованием УЗИ необходимо учитывать ее норму (таб.3.7.).

Таблица 3.7.

Длина шейки матки в норме и при ее укорочении в зависимости от срока гестации (n =312)

Срок гестации	Длина шейки матки (в мм)	Длина шейки матки (в мм) в норме
22-27 нед	40,3-36,4 мм	48,6-50,0 мм
28-30 нед	37,2-30,5мм	36,15-40,2 мм
31-33 нед	28,5 -2,0 мм	34,6-40,4мм
34-36 нед	18- и менее мм	40 мм и менее

УЗ исследования были проведены во всех исследуемых группах. Как видно из таблицы 3.7. укорочения шейки матки в основной группе наблюдалась в сроке гестации 22-27 нед - в 18,2 % случаев, 28-30 нед - в

10,29%, 31-33 нед - в 42,6%, 34-36 нед - в 10,5% случаев. У 18,41% беременных укорочения шейки матки не наблюдалась.

Как видно из таблицы 3.8 в основной группе СОРП наблюдалась в 27,8 %, увеличение толщины плаценты – 26,2 %, расширение межворсинчатого пространства – у 84,9% и ранее старение плаценты – в 58,0 % случаев, что не посредственно является информативным для диагностики, тактики профилактических мер и лечения.

Таблица 3.8

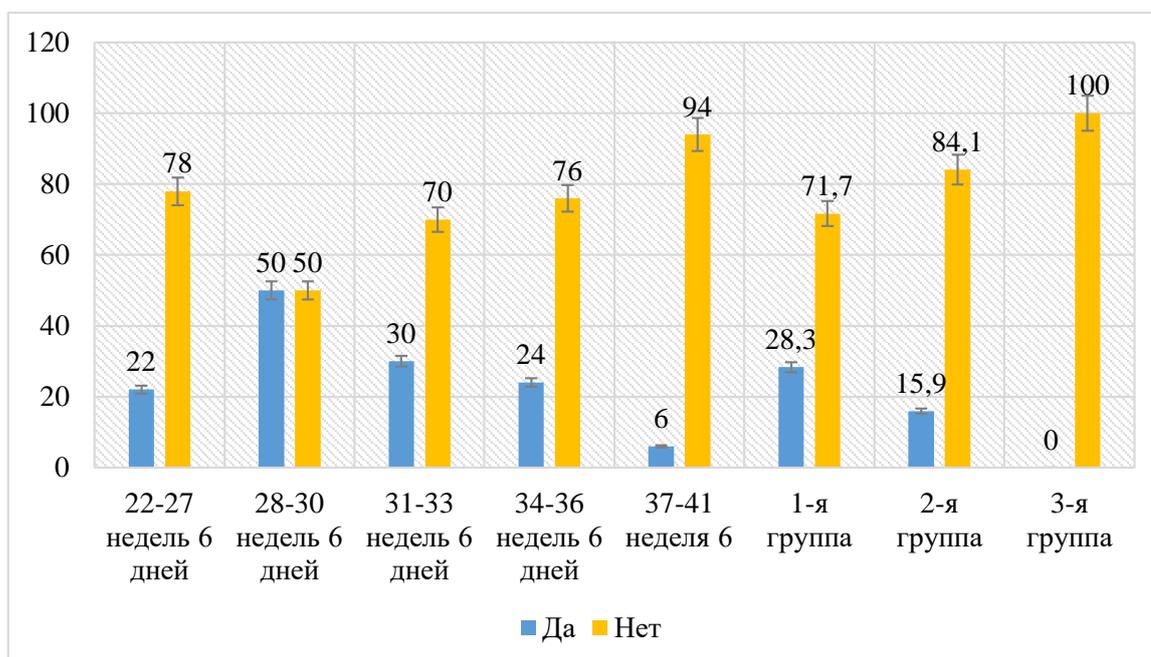
Результаты доплерометрии у беременных групп проспективного исследования с гиперурикемией.

Результаты	Основная группа n= 312		Группа контроля n= 40		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Гипертонус матки	309	99,0	2	5	<0,05*
Изменения количества и состава околоплодных вод	210	67,3	1	2,5	<0,05*
СОРП 1,2,3 ст.	87	27,8	1	2,5	<0,05*
Увеличение толщины плаценты	82	26,2	2	5	<0,05*
Расширение межворсинчатого пространства	265	84,9	2	5	<0,05*
Раннее старение плаценты	181	58,0	1	2,5	<0,05*

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий P <0,05

Результаты проспективного исследования показали наличие нарушения маточно-плацентарной гемодинамики у обследованных женщин с УПР и группой контроля (рис. 3.6.).



Распределение по наличию нарушений маточно-плацентарной гемодинамики среди групп.

Что касается нарушений фето-плацентарной гемодинамики, то сравнение групп также продемонстрировало существование статистически значимых отличий между лицами с 22-27 недель 6 дней и 28-30 недель 6 дней ($p=0,037$), а также между 22-27 недель 6 дней и 37-41 неделя 6 ($p=0,019$)

Из этого следует, что индукция родов при ПР была обусловлена не только показаниями со стороны матери, но и показаниями со стороны плода в виде нарушений фето-плацентарной гемодинамики.

Таблица 3.9.

Результаты анализа кровообращения в системе «мать-плацента-плод» в группах.

Степень нарушений	Основная группа n= 312		Группа контроля n= 40		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Нет	47	15,0	35	87,5	<0,05*
I А	73	23,3	3	7,5	<0,05*
I Б	134	42,9	1	2,5	<0,05*
II	58	18,5	1	2,5	<0,05*

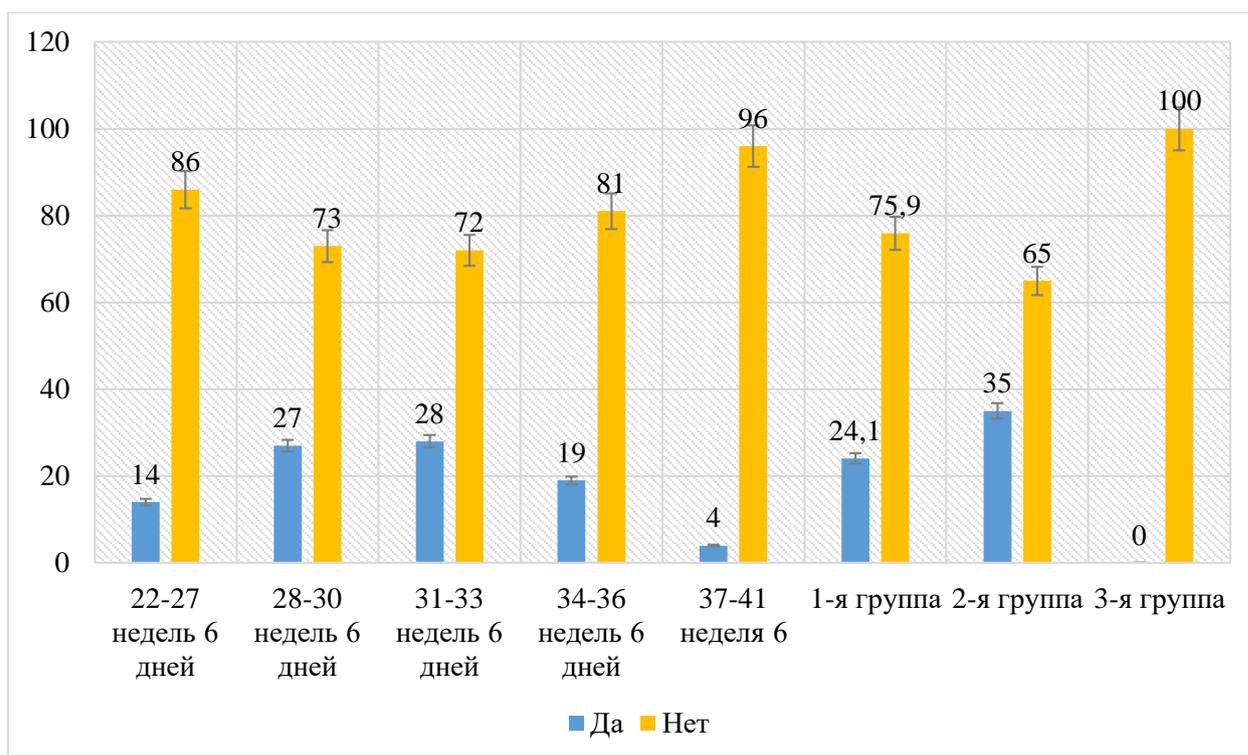
Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.
- достоверность различий P <0,05

Как показали результаты исследования, нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» в группах были велики. В основной группе I Б ст. встречались до 42,9 %, I А – 23,3 % случаев, II ст. - в 18,5 % случаев.

Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», определяемые при доплерометрии, в конечном счёте приводят к СОРП.

Учитывая, что доплерометрия была произведена всем беременным мы решили сопоставить данные обеих групп.

На рисунке показано наличие значимых отличий у беременных с УПР 2-Х групп исследования по сравнению с контрольной группой ($p < 0,028$) (рис. 3.7).



Распределение по наличию СОРП и нарушение маточно-плацентарный гемодинамики первой и второй группе.

После родоразрешения все последы были подвергнуты патоморфологическому исследованию. С целью выявления особенностей в плаценте мы провели статистический анализ результатов по проспективным группам.

Среди морфологических свойств мы сравнивали нарушение созревания ворсин, расстройства кровообращения в плаценте, наличие и выраженность

компенсаторно-приспособительных реакций.

Среди вариантов патологической незрелости ворсин чаще встречалось диссоциированное нарушение созревания ворсин, несколько реже облитерационная ангиопатия, хорангиоматоз был отмечен только у пациенток с ПР (рис. 3.8).

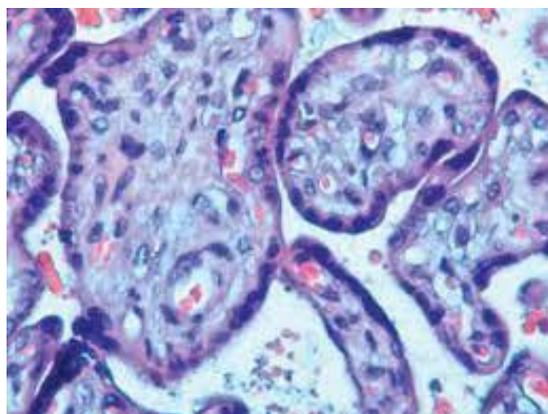


Рисунок 3.8. Диссоциированное нарушение созревания ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. х80 (Умрзокова Бахора и\б 3516 Беременность III 29,7 недель Р III)

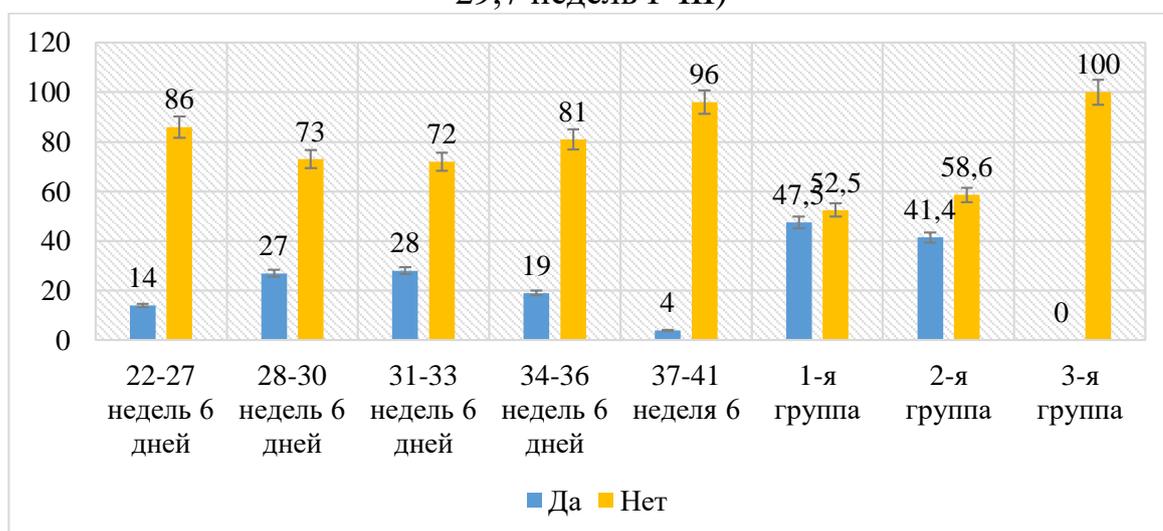


Рисунок 3.9. Распределение по наличию диссоциированного созревания ворсин в исследуемых группах

Данные рисунка 3.9., наглядно демонстрируют статистическую значимость отличий между беременными с ПР и срочными ($p < 0,001$). Таким образом, нарушение созревания ворсин в плаценте может способствовать сверхранним преждевременным родам. В нашем исследовании его обнаружение повышает риск ПР по сравнению со срочными в 35,4-48,5 раз.

Облитерационная ангиопатия является морфологическим признаком ПР

при инфицировании последа в ранние сроки беременности, ее существование приводит к нарушению капиллярного кровотока в последе.

Из рисунка 3.10., показано, что облитерационная ангиопатия значительно чаще встречается при преждевременных родах, чем при срочных ($p < 0,001$).

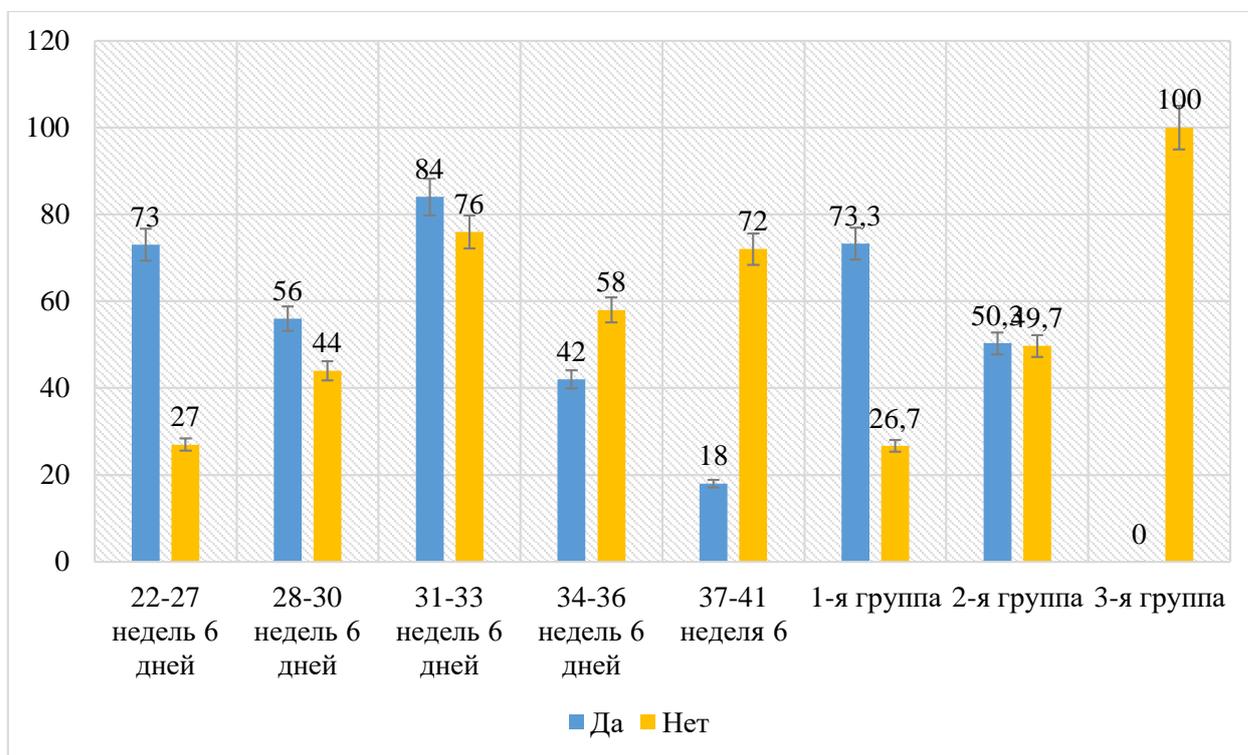


Рисунок 3.10. Распределение по наличию облитерационной ангиопатии в исследуемых группах.

Расстройства кровообращения в плаценте представлены ишемией, тромбозом межворсинчатых пространств, инфарктами. Эти изменения могут быть следствием инфекционных поражений, иммунологического конфликта, спазма сосудов при гипертензивных состояниях, кровотечения при преждевременной отслойке плаценты.

При сравнении данных по группам статистически значимые отличия выявлены только между ПР и срочными ($p < 0,001$). Расстройство кровообращения в плаценте является следствием осложнений беременности: преэклампсии, инфекционного повреждения, иммунологического конфликта. Чем больше срок беременности на момент родов, тем меньшим было число осложнений, что уже было показано выше.

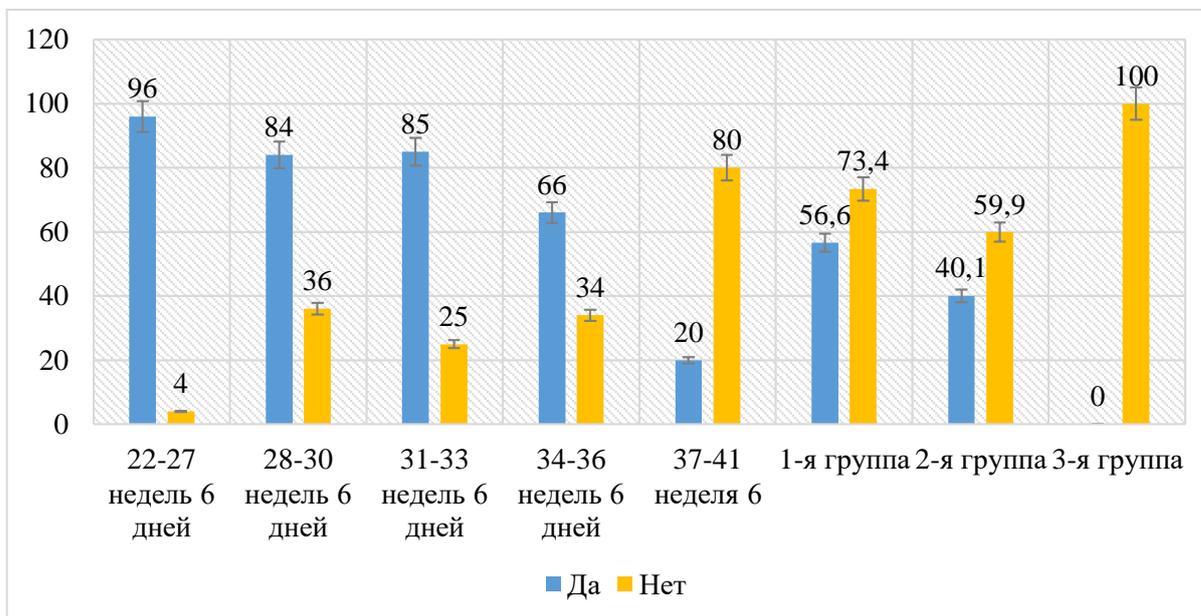


Рисунок 3.11. Распределение по наличию расстройства плацентарного кровообращения в исследуемых группах

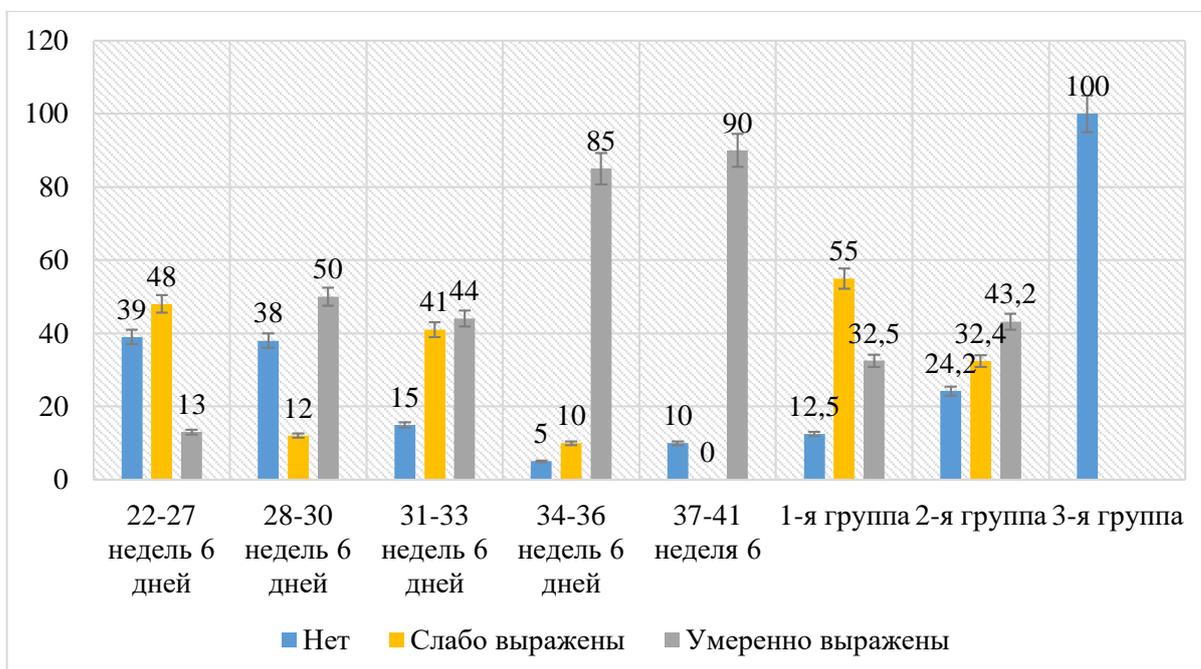


Рисунок 3.12. Распределение по наличию состоянию компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте в исследуемых группах

Наибольший интерес представляют результаты сравнения групп по наличию и выраженности компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте (рис. 3.12). Показано, что статистически очень высоко значимые различия выявлены у пациенток с ПР ($p < 0,001$). Это означает, что чем хуже

выражены компенсаторно-приспособительные реакции (вплоть до их отсутствия), тем раньше прервётся беременность.

Большое внимание в отечественной и зарубежной литературе уделяется влиянию инфекционного фактора на течение и исход беременности. Инфицирование фето-плацентарного комплекса может происходить восходящим или гематогенным путём, что находит своё подтверждение при исследовании плаценты после родов.

В рисунке 3.13, представлена распространённость гистологического хориоамнионита по срокам родов.

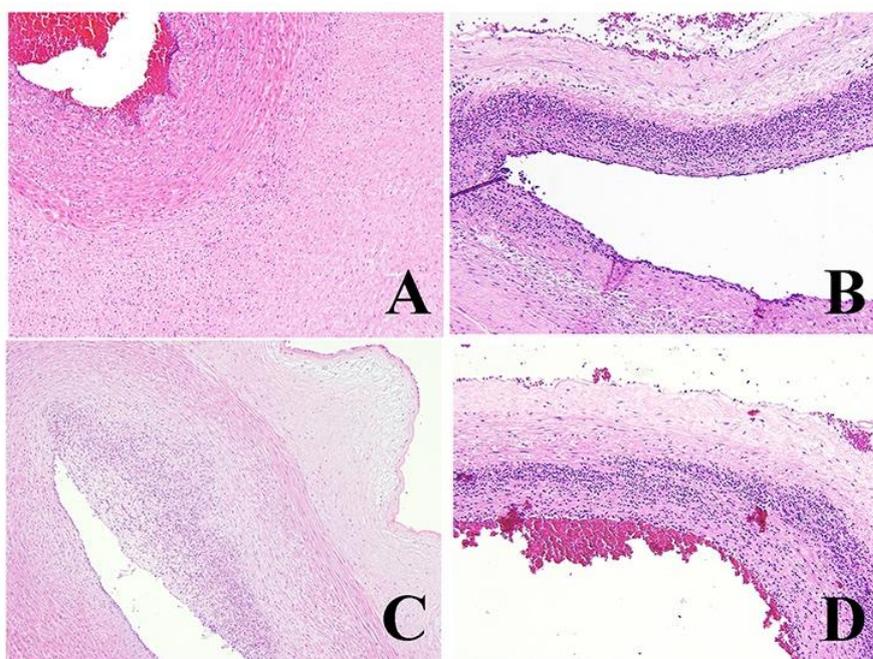


Рисунок 3.13. Панель стадии(анатомических) и степеней (интенсивности) воспалительной реакции плода при остром хориоамнионите А) стадия 1 степени 1; В) Стадия 1 степень 2; С) Стадия 2 степень1; D) Стадия 2 степень 2 Окраска гематоксилином и эозином. х80 (АКароматуллаева Гулбахор и\б 6799, Беременность II 32,4 недель P I; С Абдуманонова Икбол и\б 7280, Беременность III 30,1 недель P III)

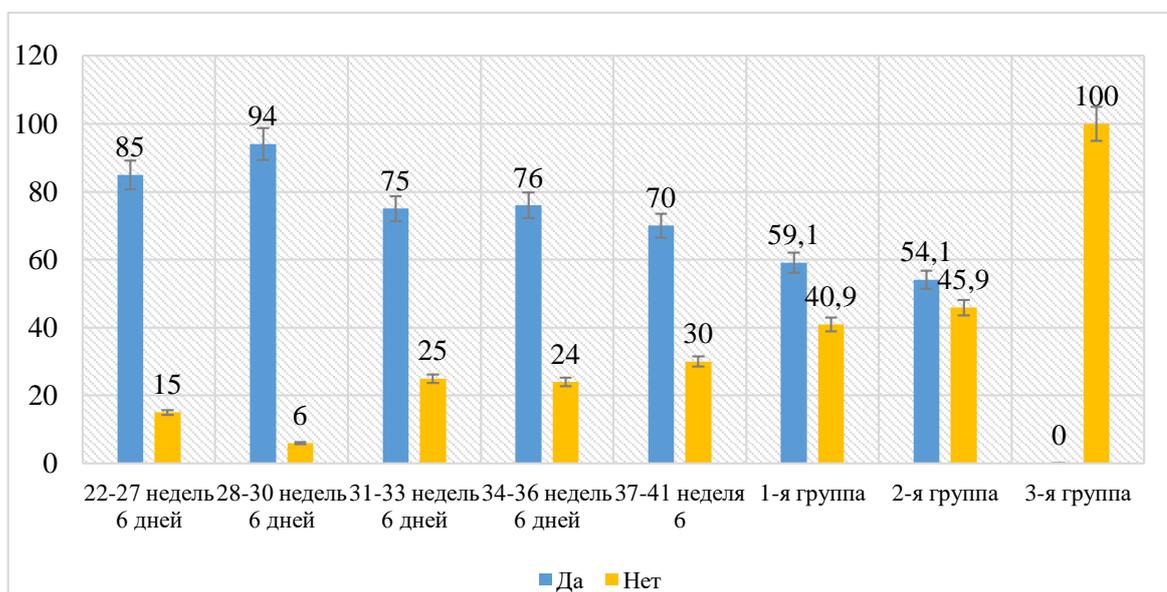


Рисунок 3.14. Распределение по наличию гистологического хориоамнионита в исследуемых группах

Показана очень высокая распространённость хориоамнионита у всех беременных. Это можно объяснить существующими отличиями между гистологическим и клиническим хориоамнионитом. В отсутствие клинических проявлений серозный хориоамнионит является следствием физиологического процесса отделения последа. Значимых отличий между группами выявлено не было, что позволяет предположить отсутствие в большинстве наблюдений инфекционно-воспалительного процесса в хориальной пластинке и оболочках (рис. 3.14).

В непосредственном контакте с амнионом находится децидуальная оболочка (рис. 3.15).

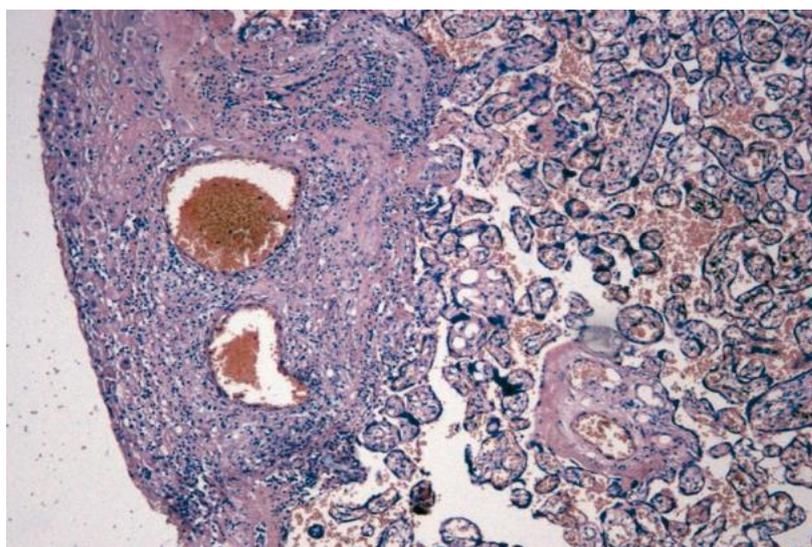


Рисунок 3.15. Базальный децидуит – выраженная лимфоплазменная инфильтрация базальной децидуальной пластины. Окраска гематоксилином и эозином. x80 (Закирова Мохира и/б 8594, Беременность IV 33,4 недель Р III:)

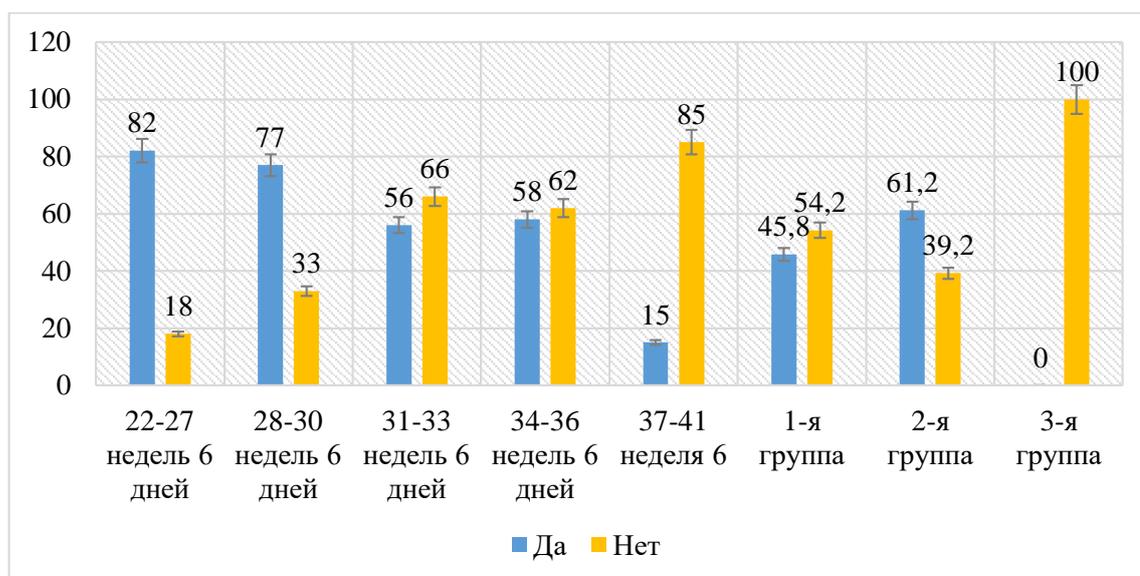


Рисунок 3.16. Распределение по наличию децидуита в исследуемых группах

Статистически значимые различия выявлены между ПР и нормальными родами ($p=0,015$). Что, по нашему мнению, во-первых, доказывает отсутствие клинического хориоамнионита в большинстве наблюдений, так как лейкоцитарная инфильтрация хориальной пластинки и амниона осуществляется материнскими нейтрофилами из децидуа, во-вторых, указывает на участие инфекционно-воспалительного фактора в генезе преждевременных родов (рис.3.16).

При восходящем инфицировании следующей локализацией воспалительного процесса является межворсинчатое пространство.

Из этого можно сделать вывод о том, что восходящее инфицирование способствует преждевременным родам.

Интевиллузит - плацентит межворсинчатого пространства, очаговое поражение части ворсин с миграцией воспалительных клеток.

При восходящем инфицировании следующей локализацией воспалительного процесса является межворсинчатое пространство. В рисунке на 3.17., представлены данные нашего исследования по распространённости интервиллезита.

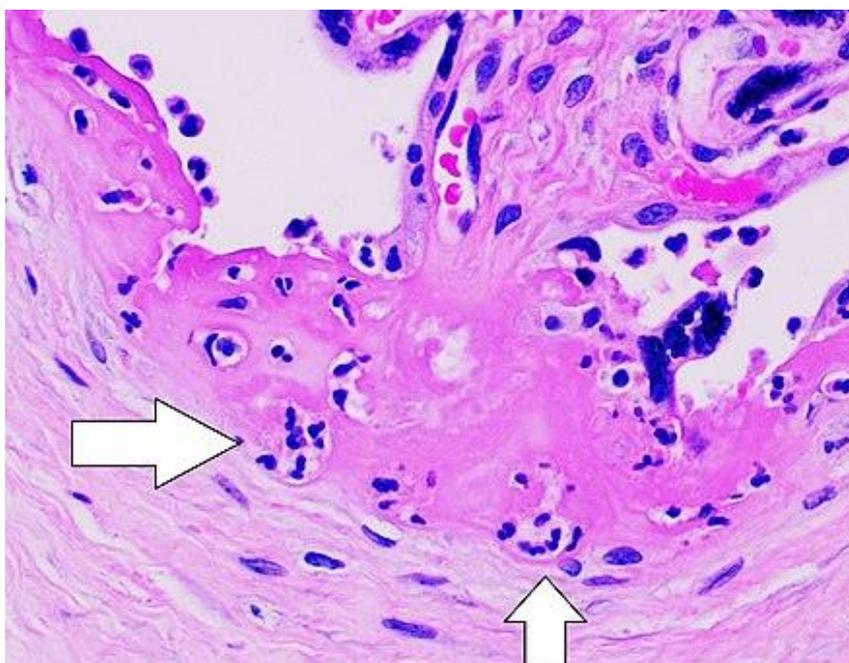


Рисунок 3.17. Гистология интервиллозита с нейтрофилами в фибриноидном слое (на поверхности плода, у основания ворсинки хориона, видно вверху справа) Окраска гематоксилином и эозином. х80 (Саломова Шахло и\б 0215, Беременность I 31,3 недель Р I)

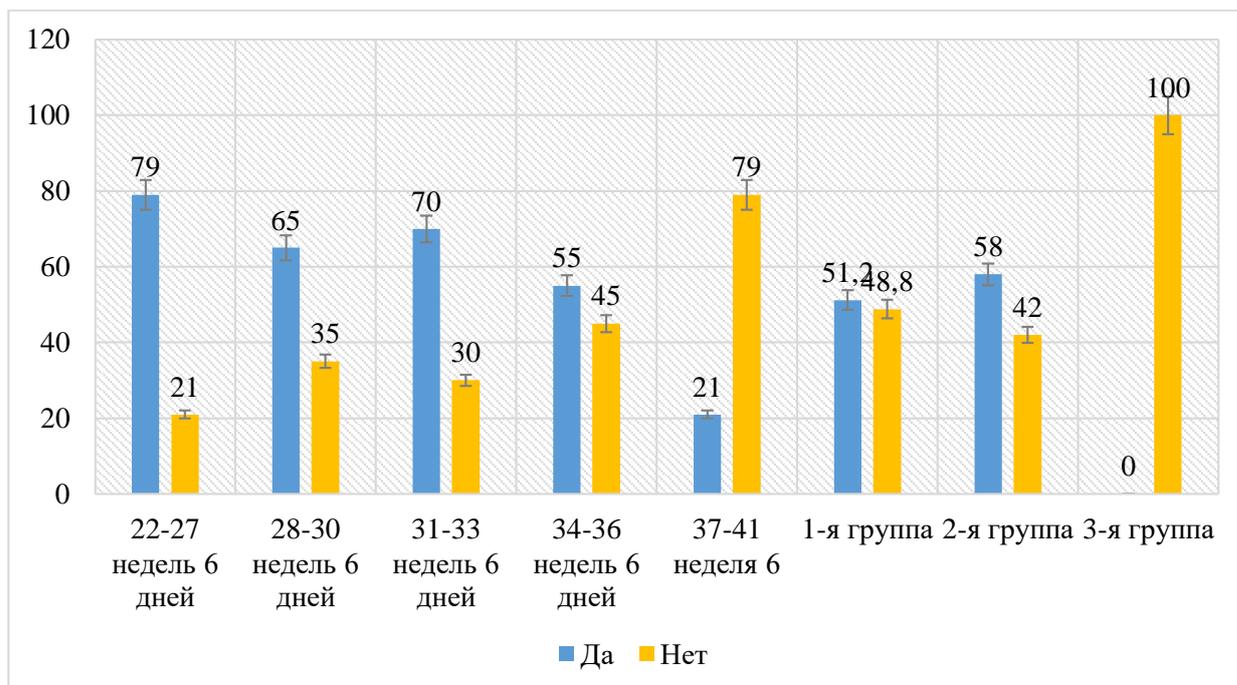


Рисунок 3.18. Распределение по наличию интервиллзита в исследуемых группах. Окраска гематоксилином и эозином. х80

Статистически значимые отличия обнаружены между ПВР и нормальными родами ($p=0,0013$). Из этого можно сделать вывод о том, что восходящее инфицирование способствует преждевременным родам (рис.3.18).

Однако кроме восходящего пути распространения инфекции существует и гематогенный. В этом случае воспалительный процесс локализуется в ворсинах.

Виллузит - воспаление ворсин хориона, может быть терминальным или стволовым, в зависимости от типа поврежденных структур (рис.3.19).

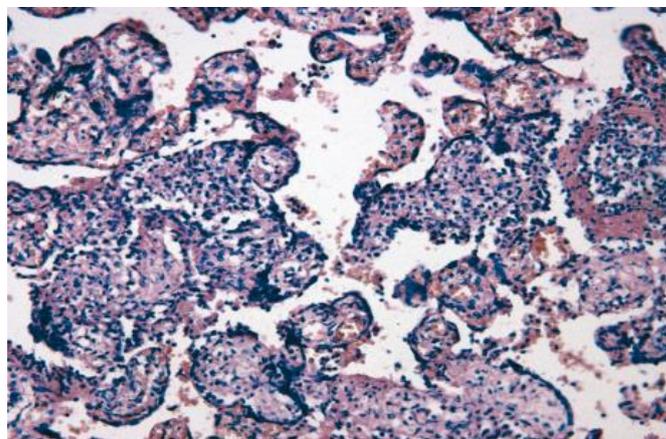


Рисунок 3.19. Виллузит. Окраска гематоксилином и эозином. x125
(Рашидова Мамлакат Хусеновна и\б 1834, Беременность IV 34,1 недель Р II:)

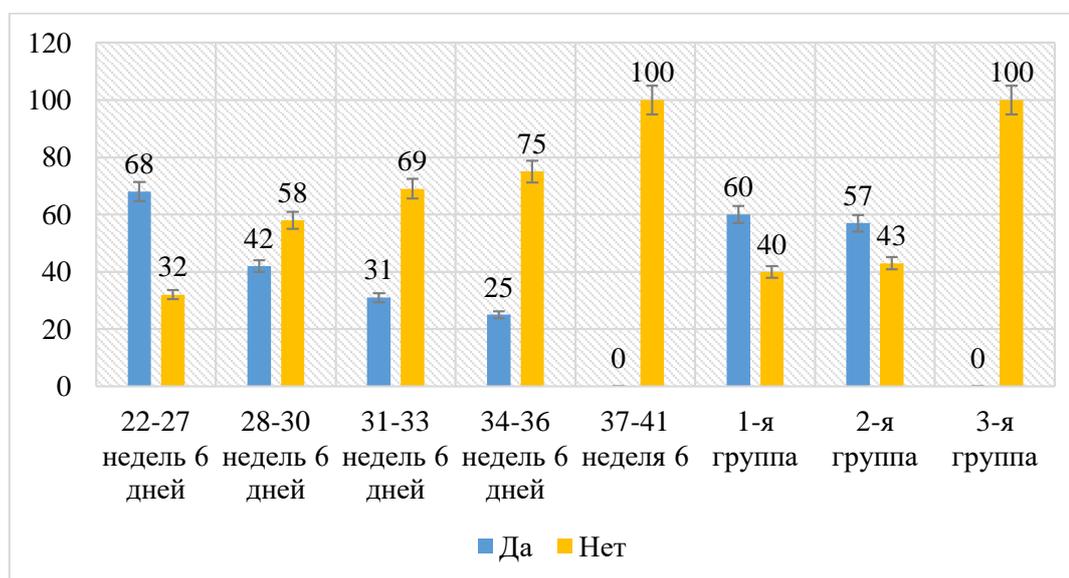


Рисунок 3.20. Распределение по наличию виллузита в плаценте в исследуемых группах.

Данные рисунка 3.20. наглядно показывают статистически очень высоко значимые отличия между ПР и нормальными родами. Следовательно, гематогенное инфицирование содействует более раннему завершению беременности.

Обращает на себя внимание большая частота встречаемости флебита пуповины при ПР, однако значимые отличия выявлены только со срочными

родами ($p < 0,05$) (рис. 3.21.).

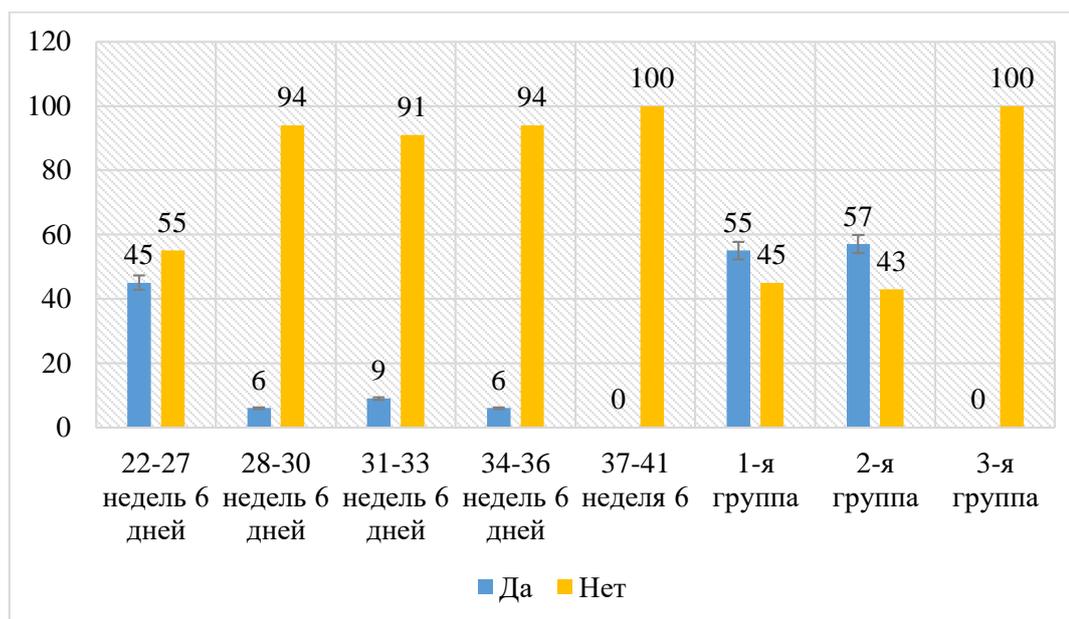


Рисунок 3.21. Распределение по наличию флебита пуповины в исследуемых группах

Вена пуповины поражается первой, следующим этапом гематогенного распространения инфекции является артериит. Обнаружение артериита пуповины свидетельствует о высоком риске неблагоприятного перинатального исхода (рис. 3.22).

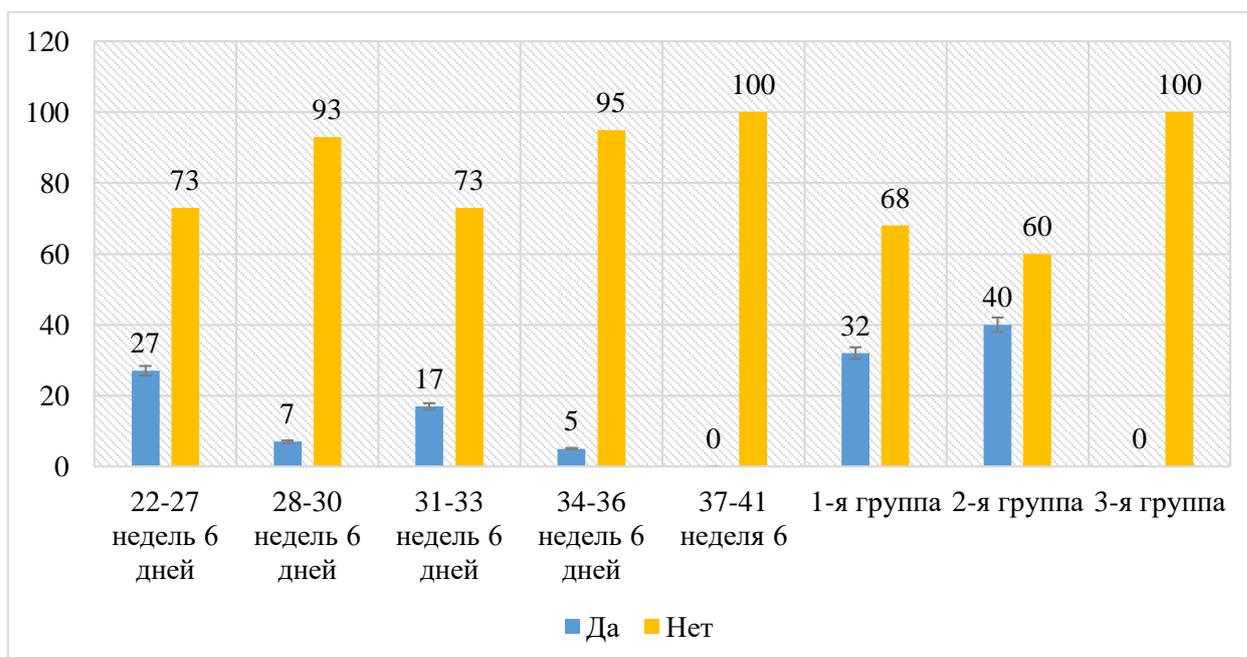


Рисунок 3.22. Распределение по наличию артериита пуповины в исследуемых группах

Выявлены статистически значимые отличия между ПР и нормальными

родами ($p < 0,05$). Этим фактом можно объяснить высокую частоту внутриутробного инфицирования у детей с экстремально низкой массой тела, приводящего к неблагоприятному исходу.

Выводы по главе:

Таким образом, отмечено, что факторами высокого риска угрозы прерывания беременности и преждевременных родов являются, невынашивание беременности, разного рода аборт (самопроизвольные, медицинские), ВППТ. Они могут негативно влиять на течение беременности.

Всё это наводит на мысль о сочетанном влиянии факторов на исход ПР. Увеличение безводного промежутка повышает риск гнойно-септических осложнений, а также острого дистресса плода вследствие компрессии пуповины. Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», определяемые при доплерометрии, в конечном счёте приводят к задержке роста плода что также может быть причиной ПР.

Диссоциированное нарушение созревания ворсин, расстройства кровообращения в плаценте, наличие и выраженность компенсаторно-приспособительных реакций, облитерационная ангиопатия, хорангиоматоз флебиты и артерииты могут способствовать сверхранним и ранним преждевременным родам.

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННАМИ РОДАМИ

К числу наиболее актуальных проблем в акушерстве относятся преждевременные роды, которые напрямую связаны с частотой неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время проблемы состоит в своевременной диагностике и проведении последующей профилактики преждевременных родов. Причиной тому является то, что преждевременные роды являются комплексной проблемой, как медицинской, так и социально-экономической, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и связанные с материально-экономическими затратами. Необходимо отметить, что при преждевременных родах все мероприятия направлены на улучшение показателей выживания и здоровья недоношенных детей. Но и эти усилия не позволяют снизить частоту преждевременных родов. В половине случаев причина преждевременных родов остается вообще не выясненной. Независимо от наличия различных клинико-лабораторных методов диагностики угрожающих преждевременных родов, вопрос о прогнозировании исхода беременности, как для матери, так и для плода нельзя считать окончательно решенным. Поэтому, реализация преждевременных родов является мультифакторной проблемой. Среди факторов риска можно выделить как медицинские факторы, например, преждевременные роды в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, аборт, воспалительные заболевания половых органов и инфекции мочевыводящих путей, а так же социально-демографические факторы, включающие молодой возраст, низкий социальный уровень, неустроенность семейной жизни и т.д.

Большую роль в возникновении преждевременных родов играют различные заболевания перенесенные беременной. Особое место занимают вирусные инфекции, в том числе ОРВИ, перенесенные во время беременности. Ответ организма на инфекционные агенты приводит к возникновению синдрома системного воспалительного ответа. Как известно, активация воспалительного ответа происходит за счет цитокинов. Участие, которых было косвенно доказано во многих работах, и исследован периодический характер колебания уровня цитокинов в околоплодных водах, цервикальной слизи и периферической крови женщин с угрозой преждевременных родов.

Один из ключевых этапов в развитии преждевременных родов является оксидативный стресс, описанный в современной литературе, его роль сводится к активации системного воспалительного ответа, при котором развиваются метаболические расстройства в организме беременной женщины.

Баланс окислительного/антиоксидантного статуса — это процесс, который начинается еще до рождения, и недоношенные дети особенно восприимчивы к окислительному стрессу. Большинство осложнений недоношенности, таких как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция и точечные поражения белого вещества, по-видимому, связаны с окислительным стрессом, в основном происходят из-за несоответствия между продукцией свободных радикалов и антиоксидантной способностью организма. Кроме того, механизмы антиоксидантной защиты у недоношенных новорожденных развиты не полностью или недостаточны. У недоношенных детей наблюдаются сниженные механизмы антиоксидантной защиты, включая снижение уровня витамина Е, β-каротина, мелатонина, церулоплазмина, трансферрина и супероксиддисмутазы эритроцитов (СОД). Сочетание гипероксии, которая усиливает выработку активных форм кислорода, и низкого уровня антиоксидантов вызывает окислительный стресс, воспаление и даже апоптоз, тем самым увеличивая смертность и заболеваемость. В

соответствии с механизмами окислительного стресса и отсутствием исследований в этой области, в этом проспективном исследовании мы стремились сравнить уровни сывороточного прооксидантно-антиоксидантного баланса у беременных женщин преждевременными родами.

Обследование было проведено в общей сложности с участием 118 беременных с УПР; из них I-группа- (n=41), II- группа (n=42), III- группа (n=35) контрольная с физиологическим течением беременности и родов, родоразрешенные в срок.

Оценка степени эндогенной интоксикации

Преждевременные роды являются результатом сочетанного действия неблагоприятных эндогенных факторов.

Выявлено, что состояние эндотоксикоз утяжеляет течение беременности, особенно при гестозе. До настоящего момента нет единой точки зрения относительно значения эндотоксикоза при патологии беременности.

Учитывая эти факты становится целесообразным выяснить новые патогенетические процессы данного состояния.

При изучении данных биохимического исследования выявлено, что эффективная и общая концентрация альбумина (ЭКА, ОКА) были снижены относительно группы контроля (рис. 4.1).

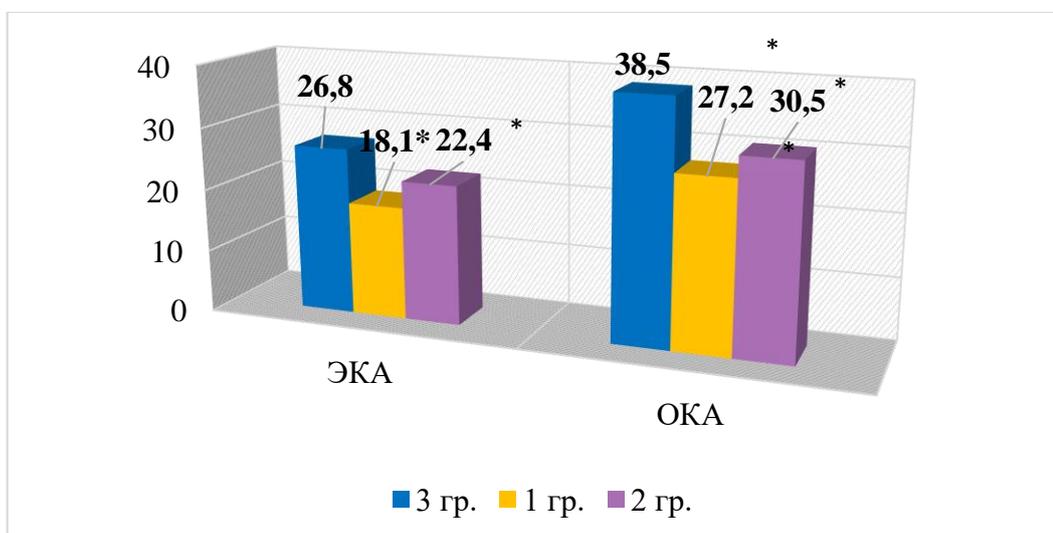


Рисунок 4.1. Показатели интоксикации ЭКА и ОКА у беременных.
Примечание: здесь и далее. ЭКА - эффективная концентрация альбумина,

ОКА - общая концентрация альбумина.

- достоверность различий $P < 0,05^$

Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) которая составила $18,1 \pm 0,9$ МЕ/мл, что в $\downarrow 1,5$ раза меньше в первой группе и $22,4 \pm 1,02$ МЕ/мл во второй группе, что $\downarrow 1,2$ раза меньше относительно группы контроля.

Общая концентрация альбумина (ОКА) была снижена в $\downarrow 1,4$ раза в первой ($27,2 \pm 1,2$ МЕ/мл) и $\downarrow 1,3$ раза ($30,5 \pm 1,1$ МЕ/мл) во второй группе меньше относительно группы контроля.

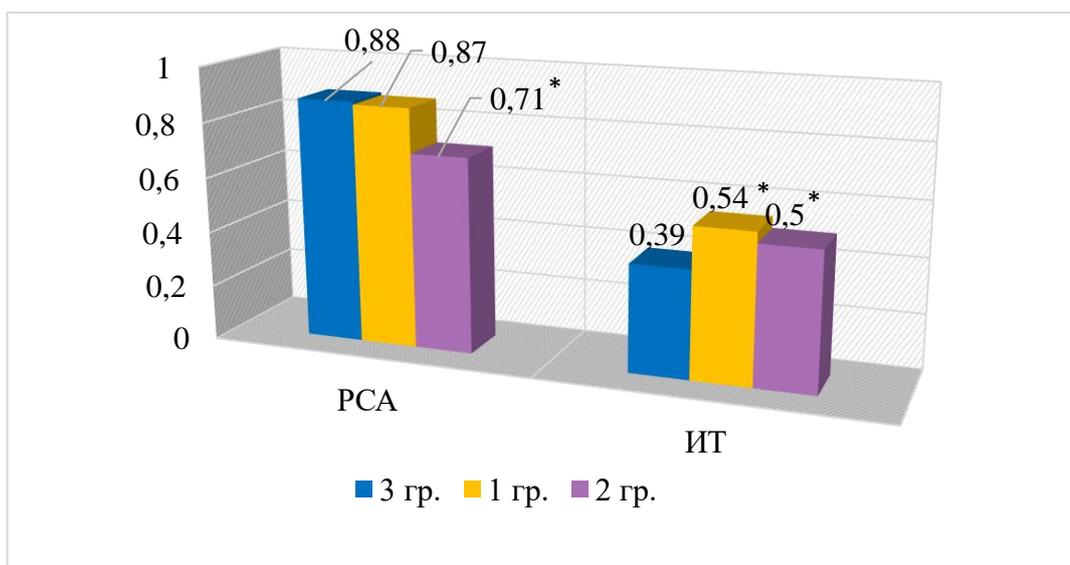


Рисунок 4.2. Показатели интоксикации РСА и ИТ у беременных с УПР.

Примечание: ИТ - индекс токсичности, РСА- резерв связывания альбумина

- достоверность различий $P < 0,05^$

Показатель РСА была снижена до $0,71 \pm 0,002$ (%), что $\downarrow 1,2$ раза меньше у женщин второй группы по сравнению группы контроля. (рис. 4.2).

Индекс токсичности плазмы среди женщин основной группы превышал контрольную группу на 21,1 % ($p < 0,05$).

Итак, развитие преждевременных родов сопровождается формированием эндогенной интоксикации у беременных.

Состояние про и антиоксидантной системы

По данным литературы, развитие эндогенной интоксикации

сопровождается активацией процессов липопероокисления липидов [5, 89]. Учитывая эти факты с литературы представлялось целесообразным выяснить возникает ли локальная активация процессов липопероксидации в системе «мать-плацента-плод», или с риском ПР на фоне системной активации процессов свободно-радикального окисления.

Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка показателей состояния процессов липопероксидации (ДК, МДА) в венозной крови беременных.

Обнаружено, что содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами составила $31,2 \pm 1,7$ мкмоль/л, что 1,5 больше $33,1 \pm 1,6$ мкмоль/л, что 1,6 раза больше по сравнению групп контроля (рис. 4.3).

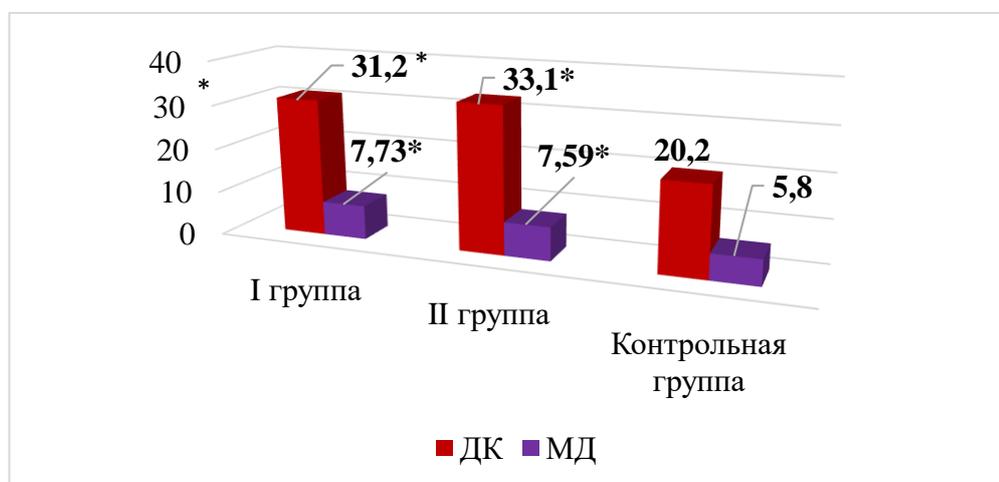


Рисунок 5.3. Показатели процессов липопериокисления у беременных с УПР

*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови при УПР было максимально высоким в первой группе на $7,73 \pm 0,35$ мкмоль/л ($\uparrow 1,5$) во второй группе $7,59 \pm 0,28$ мкмоль/л (1,3) а в контрольной группе - $5,8 \pm 2,1$ (мкмоль/л), ($p < 0,05$).

В последние годы в патогенезе развития ПР важная роль отводится синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) и оксидативного стресса. Развитие оксидативного стресса обусловлено дисбалансом между

генерацией и элиминированием активных форм кислорода (АФК). Полученные нами результаты исследований, представленные в таблице 5.1, показали, что содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови беременных контрольной группы составило $41,54 \pm 3,67$ мкмоль/л. Отмечено, что при прогрессировании патологии достоверно увеличивается содержание ТБК- составила $67,23 \pm 5,78$ мкмоль/л в первой, $78,14 \pm 6,89$ мкмоль/л во второй и $41,54 \pm 3,67$ мкмоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$).

Возрастание уровня токсических продуктов липопероксидации в крови беременных при УПР, безусловно, является одним из патогенетических факторов свободно-радикальной модификации липидных и белковых компонентов крови, деградаци биологических мембран клеток крови, эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, закономерно сопутствующих не вынашиванию беременности различной этиологии.

Одновременно с активацией окислительных процессов происходит повышение активности каталазы крови у беременных I-группы до $13,57 \pm 1,56$ кат/л, что в $\uparrow 1,7$ раза и во II-группе до $11,32 \pm 1,27$ кат/л, что увеличена на $\uparrow 1,4$ раза по сравнению группе контроля, что свидетельствует о повышении антиокислительной активности крови.

Повышение активности каталазы крови у пациентов II группы свидетельствует об истощении системы антиоксидантной защиты, что косвенно подтверждается снижением СОД и содержанием ТБК-активных продуктов в этой группе, по сравнению с контролем. Отмечается снижение активности СОД в I группе на 45%, во II на 64% по сравнению со здоровыми беременными. Также имеются предположения, что именно последствия декомпенсации антиоксидантной защиты способствуют накоплению продуктов ПОЛ.

Данные изменения можно объяснить тем, что у здоровых беременных активация процессов ПОЛ приводит к активации системы антиоксидантной

защиты, однако данные процессы находятся в балансе друг с другом и не сопровождаются клинически значимыми повреждениями. Известно, что даже нормальная беременность инициирует некоторую степень оксидативного стресса. В случае преждевременных родах наблюдается дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными силами в сторону преобладания прооксидантов, приводящий к повреждению клеток, тканей, а в первую очередь эндотелия (Айламазян, Мостовая, 2008).

Таблица 4.1.

Анализ показателей ПОЛ-АОС у беременных с преждевременными родами

Показатели	I группа (n=41)	II группа (n=42)	III-группа (n=35)
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	67,23±5,78*	78,14±6,89*	41,54±3,67
Активность каталазы кат/л	13,57±1,56*	11,32±1,27*	7,98±0,81
Активность СОД МЕ/1 мг белка	3,46±0,29*	2,31±0,21*	6,34±0,58

Примечание: р1 – сравнение 1 и 3 групп, р2 – сравнение 2 и 3 групп.

*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Как известно, каталаза начинает работать при высоких концентрациях H_2O_2 , чего не наблюдается при нормальной беременности. Данные нарушения приводят к дисбалансу между окислительными и восстановительными процессами в периферической крови и тканях, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, продуктов ковалентной модификации белков, падением эффективности энергопреобразующих мембран митохондрий и ростом числа повреждений ядерной и митохондриальной ДНК.

Таким образом, одним из патогенетических факторов ПР является активация процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран, сопровождающаяся чрезмерным увеличением содержания в крови перекисных соединений, а также малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и каталазы с выраженным универсальным цитопатогенным действием и уменьшением количества СОД.

Оценка состояния цитокиновой системы

Физиологическое течение беременности сопровождается определенной перестройкой иммунной системы, обеспечивающей толерантность организма матери к антигенам плодного яйца и вынашиванию беременности. В настоящее время стало очевидным, что защита плода от повреждающего материнского иммунного ответа основана на сложном механизме и что сообщение между разными шагами в каскаде событий осуществляется посредством цитокинов.

В последнее десятилетие ведутся активные научные исследования по изучению роли цитокинов в развитии преждевременных родов (ПР). Являясь биологически активными факторами, цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия.

Цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция. Главная роль отводится цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа при воспалении. Важность цитокинов для жизнедеятельности организма трудно переоценить. Наиболее изучено их участие в регуляции иммуногенеза, где они необходимы на всех этапах иммунного ответа. Цитокины определяют дифференцировку Т-хелперов в Th-1 и Th 2-типах, которые различаются профилем синтезируемых ими цитокинов в ответ на различные индукторы [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000]. Th -1 продуцируют провоспалительные цитокины интерлейкины: IL-1, IL-3, IL-8; интерфероны (IFN β и γ), фактор некроза опухоли (TNF α), которые играют важную роль в регуляции воспалительных реакции в эндометрии, ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его формирование [El-Ziben M.Y., 2001]. Th-2 продуцируют - интерлейкины: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, колониостимулирующий

фактор и др. –противовоспалительные цитокины, а IL-10 называется также «супрессорным». Известно, что Th-1 определяют развитие иммунного ответа по клеточному типу, а Th-2 – по гуморальному типу. Физиологически протекающая беременность развивается при участии Th-2 типа иммунного ответа, при этом существует определенный баланс взаимодействия между Th-1 и Th-2. До настоящего времени до конца не изучены основные причины, приводящие к выраженным сдвигам в системе иммунитета. В тоже время изучение состояния иммунной системы при патологической беременности может способствовать патогенетическому обоснованию рациональных путей ante- и интранатальной охраны плода и профилактике осложнений в родах.

Нами обследованы 35 женщин во II и III триместрах гестационного периода с физиологически протекающей беременностью – контрольная группа. Установлено, что у женщин контрольной группы уровень цитокина IL-1 β в сыворотке крови составил $2,15 \pm 0,18$ пг/мл, IL-2 - $11,14 \pm 0,91$ пг/мл, IL-4 - $3,58 \pm 0,19$ пг/мл., IL-6 $2,38 \pm 0,19$ пг/мл, IL-8 - $5,42 \pm 0,51$ пг/мл, IL-10, - $22,48 \pm 1,96$ пг/мл, а уровень TNF- α был в пределах $1,76 \pm 0,14$ пг/мл.

Как известно, основными клетками продуцентами цитокинов являются моноциты, макрофаги, эндотелии и другие клетки. Высокие значения IL-1 в сыворотке крови указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов, так как для IL-1 характерна способность стимулировать продукцию простагландинов. Поддержание этого цитокина на низком уровне является одним из факторов, способствующих сохранению беременности. У беременных с риском на преждевременные роды уровень IL-8 был повышен в 1,5 раза в I-группе больных и в 2 раза у пациентов II-группы относительно показателей контрольной группы. Высокий уровень спонтанной продукции IL-8 может свидетельствовать о значительной активации мононуклеарных фагоцитов- продуцентов провоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунопатологических процессов. Полученные данные о повышении IL-1 β и IL-8 являются отражением активности воспалительного процесса. Повышение концентрации

провоспалительных цитокинов свидетельствует о том, что у данного контингента беременных воспалительная реакция имеет системные проявления. При этом, IL-1 стимулирует выход палочкоядерных лейкоцитов из костного мозга, увеличивает образование и освобождение ими коллагеназы, вызывает экспрессию эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ) на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, способствует краевому стоянию лейкоцитов и стимулирует процесс их эмиграции.

Как показывают результаты наших исследований, у беременных с риском преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 в 1,5 раза в первой и 2 раза больше во второй группе по сравнению группой контроля. Вследствие нарушения плацентарного барьера в циркуляцию матери попадает большое количество антигенного материала фетального происхождения. Это ведет к индукции воспалительного ответа со стороны материнской иммунной системы с выработкой большого количества IL-6 и TNF- α , что обуславливает высокий уровень апоптоза трофобласта. Кроме того, IL-6 стимулирует продукцию реактивных белков, что приводит к ремоделированию шейки матки и развитию родовой деятельности.

По нашим данным, у беременных женщин с риском ПР сывороточный уровень TNF- α возрастает в 1,5 раза в первой и 1,7 раза во второй группе по сравнению с данными контроля. Как известно, TNF- α образуется тканевыми макрофагами, моноцитами и лимфоцитами в зоне острого воспаления, усиливает основ/ные функции лейкоцитов, стимулирует выброс гистамина базофилами и тучными клетками, вызывает активацию фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия сосудов в очаге воспаления, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Гиперсекреция TNF- α приводит к существенному увеличению числа апоптотических клеток трофобласта, что может служить одним из факторов, способствующих невынашиванию беременности.

Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый статус сдвигается в сторону иммуносупрессорных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих

выработку блокирующих антител. В нашем исследовании уровень противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 соответственно было достоверно ниже в 1,5 и 2,4 раза в первой, и 0,6 и 3 раза во второй группе по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. В данной ситуации наиболее информативными явились показатели IL-10, низкие значения которого могут служить маркером риска развития ПР.

Таблица 4.2.

Показатели цитокинового статуса у беременных с угрожающими преждевременными родами

Показатели	1 группа (n=41)	II группа (n=42)	III-группа (n=35)
IL-1 в, пг/мл	3,31± 0,27*	4,35± 0,38 *	2,15±0,18
IL-2, пг/мл	9,53± 0,84*	7,54± 0,64*	11,14±0,91
IL-6, пг/мл	3,78±0,35*	4,83±0,39*	2,38±0,19
IL-8, пг/мл	8,51± 0,79*	10,98± 1,03*	5,42± 0,51
TNF-а, пг/мл	2,68± 0,27*	3,14± 0,23*	1,76± 0,14
IL-4, пг/мл	2,24± 0,17*	2,15± 0,13*	3,58± 0,19
IL-10, пг/мл	9,01±0,82*	7,36±0,62*	22,48± 1,96

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий P <0,05

Следовательно, у беременных женщин с риском на преждевременные роды происходят в системе цитокинов значительные нарушения, что может сопровождаться проникновением провоспалительных цитокинов в системную циркуляцию, что на наш взгляд, вносит вклад в понимание патогенеза ПР. Кроме того, повышение TNF-α и цитокинов могут служить маркерами воспаления эндотелия сосудов матки, а также указывают на высокую проницаемость мембран плодных оболочек, что на наш взгляд, является одной из причин механизмов преждевременных родов и излития околоплодных вод.

Таким образом, полученные нами результаты исследования в виде активация провоспалительных цитокинов (IL-1 в I-группе в 1,5 во II-й 2 раза, IL-2 в I-г в 0,8 во II-группе в 0,6 раз больше, IL-4 в I-группе понижен в 1,5, во II-группе 0,6 раза, IL-6 в I-группе был повышен в 1,5 во II-группе 2 раза,

IL-8 I-группе повышен в 1,5 во II-группе 2 раза, IL-10 был понижен в I-группе в 2,4 во II-группе 3 раза, TNF- α был больше в 1,5 в первой и 1,7 во второй группе по сравнению с группой контроля) позволяют утверждать, что исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода при угрозе ПР.

Состояние реактивных белков организма

Значительное повышение концентрации С-реактивного белка может быть ассоциировано с различными осложнениями беременности, такими как напряжение иммунной системы, внутриутробная инфекция, развитие гипертензии, угрожающие преждевременные роды.

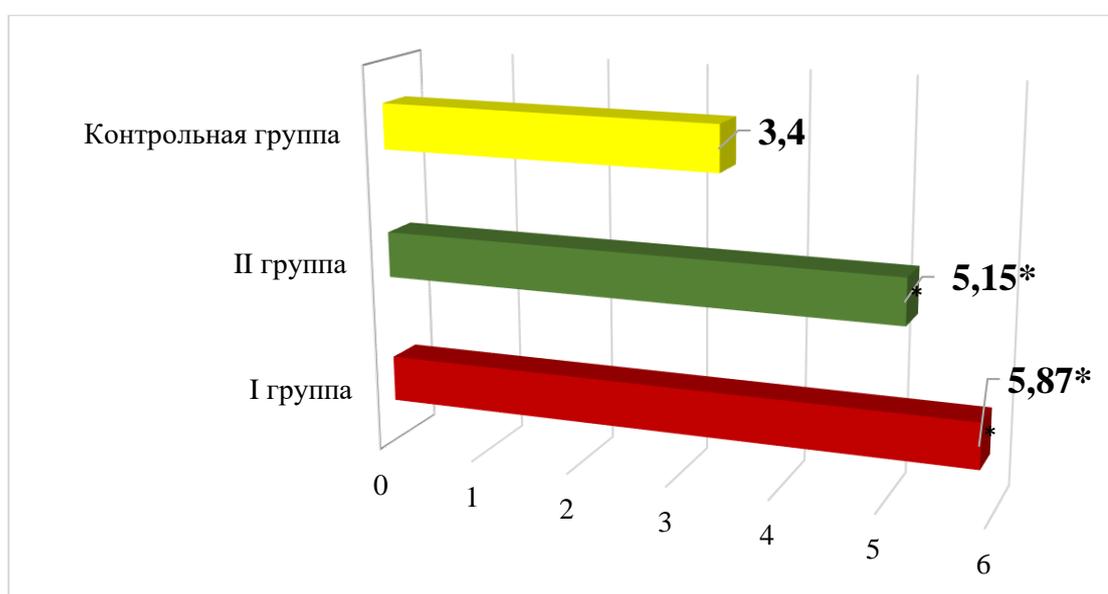


Рисунок 4.4 Активность СРБ у женщин с УПР

*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Формирование угрожающих преждевременных родов с изменением иммунной системы сопровождалось увлечением содержания состояние реактивных белков (СРБ) первой группе до $5,87 \pm 0,19$ мг/л ($\uparrow 1,7$), во второй группе до $5,15 \pm 0,16$ ($\uparrow 1,5$) мг/л, по сравнению группой контроля у женщин с УПР.

При изучении оксида азота отмечено, что у женщин с УПР в основной группе показатели оксида азота превышали значения контрольной группы.

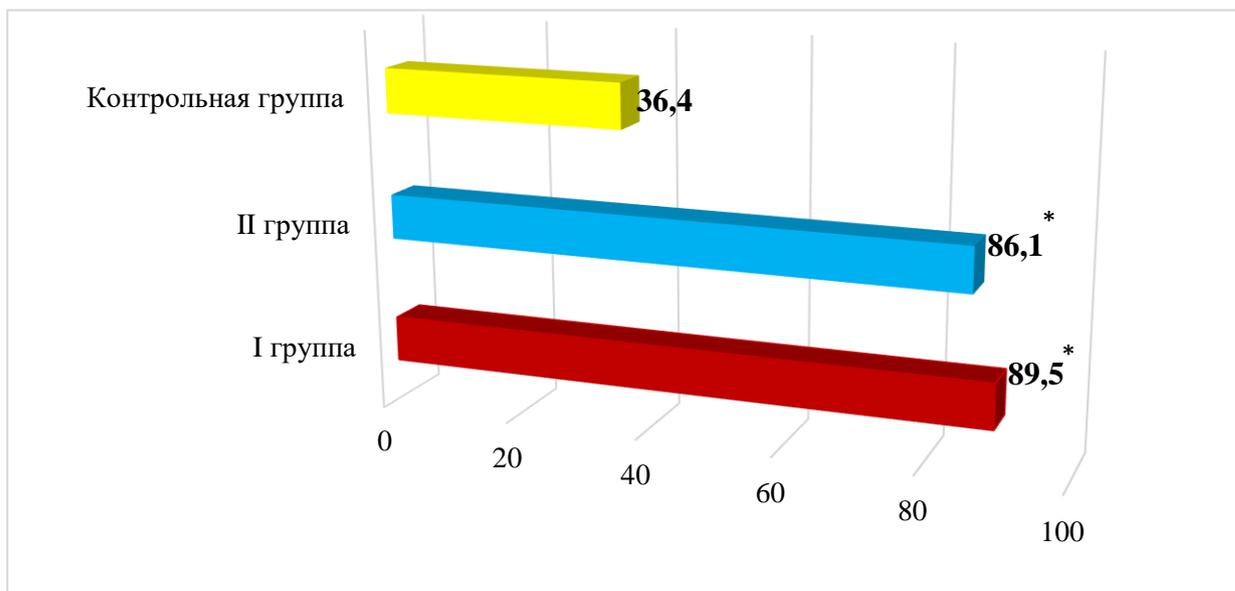


Рисунок 4.5. Активность оксида азота у групп обследования.

- достоверность различий $P < 0,05^$

В 2первой $86,1 \pm 3,4$ ррб; во второй $89,5 \pm 3,1$ ррб по сравнению группой контроля (рис. 4.5).

Повышения оксида азота в сопровождении с цитокиновой активностью можно считать одним из предикторов ПР.

Известно, что кроме медь-связывающей функции, церулоплазмин обладает заметной антиоксидантной активностью и участвует в нейтрализации перекисей.



Нами было изучено количество церулоплазмينا как предиктора ПР.

достоверность различий $P < 0,05^*$

Рисунок 4.6. Активность церулоплазмينا и S100 белка у женщин исследуемых групп.

Как показали результаты нашего исследования в первой группе уровень церулоплазмينا был снижен до $12,6 \pm 0,4$ мг/дл., что в $\downarrow 1,6$ раза меньше и во второй группе был снижен до $10,4 \pm 0,31$ мг/дл., что в $\downarrow 1,9$ раза меньше по сравнению группой контроля (рис. 5.6), что свидетельствует о снижении антиоксидантной системе и может быть причиной ПР.

В настоящее время известно, что S100 является кальций-связывающим белком и участвует в процессах деления, дифференцировки и гибели клеток. При сравнительном анализе уровня протеина S100 в сыворотке беременных отмечена тенденция к его снижению в I и II группах по сравнению с пациентками КГ. Среднее содержание белка S100 в сыворотке крови женщин контрольной группы составило $40,9 \pm 5,08$ нг/мл, тогда как в первой группе был снижен до $8,80 \pm 0,41$ нг/мл, во второй группе $7,90 \pm 0,21$ нг/мл ($> 0,05$) (рис.4.6.)

Сывороточное содержание S100, равное или менее $32,55$ нг/мл, также является новым прогностическим критерием ПР и повышает риск их наступления после перенесенной угрозы прерывания беременности в сроке 22—34 нед в 4,6 раза.

Характер нарушений показателей системы гемостаза

Многочисленных исследованиях доказано, что повышенный уровень окисленных липопротеидов при окислительной стрессе приводит к повреждению эндотелия. При этом повышение липидных пероксидов отмечен в мембранах тромбоцитов и эритроцитов. Под действием перекисей липидов и свободных радикалов ингибируется синтез простаглицлина, что

усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Липидные пероксиды повреждают капиллярную проницаемость для белков и могут, таким образом быть вовлечены в процесс образования отеков и протеинурии. Перекиси липидов способствуют повышенному тромбообразованию, увеличивая содержание тромбина и эндотелиальное высвобождение ингибитора активатора плазминогена 1, в то же самое время уменьшая содержание антитромбина и эндотелиальное высвобождение тканевого активатора плазминогена. Таким образом, повреждение эндотелия под воздействием продуктов ПОЛ способствует повышению проницаемости сосудов и их чувствительности к вазоактивным веществам, потере их тромборезистентных свойств с формированием гиперкоагуляции, с созданием условий для генерализованного вазоспазма. Генерализованный вазоспазм приводит к ишемическим и гипоксическим изменениям в жизненно важных органах с нарушением их функции. В данной ситуации одним из показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов является наличие активных форм тромбоцитов и число агрегированных. Как видно из полученных результатов исследований, представленных в (табл. 5.4.), у беременных с риском на преждевременные роды наблюдается повышение суммы активных форм тромбоцитов относительно контрольных величин на 24%. Повышение суммы активных форм тромбоцитов у беременных основной группы женщин сочеталось с увеличением числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в 1,6 раза. Не исключено повреждающее воздействие выявленных нарушений при риске прерывания беременности на сосудистую стенку с развитием тромбофилического состояния. Между тем, определение в крови факторов повреждения сосудистой стенки является косвенным методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относятся: фактор Виллебранда, фибриногена, тромбомодулин.

Таблица 4.3.

Динамика показателей системы гемостаза у беременных с риском преждевременных родов

Показатели	1 группа (n=41)	II группа (n=42)	III-группа (n=35)	P1	P2
Сумма активных форм тромбоцитов, (%)	30,12±2,56	34,63±3,12	24,32±1,41	>0,05	<0,01
Число тромбоцитов вовлеченных в агрегаты, (%)	14,67±2,01	18,91±2,34	9,44±0,92	<0,05	<0,001
Фактор Виллебранда (нг/мл)	127,38±8,01	139,41±8,54	96,58±7,69	<0,01	<0,001
Тромбомодулин, (нг/мл)	9,83±0,76	11,24±0,84	6,34±0,57	<0,001	<0,001
Тромбиновое время, (сек)	17,01±0,24	15,43±0,24	20,57±1,38	<0,05	<0,001
Антитромбина III, (%)	68,51±5,12	60,84±5,47	80,24±6,47	>0,1	<0,05
D-димер мкг/мл	4,23±0,27	2,1±0,11	0,89±0,07	<0,001	<0,001

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

При изучении содержания наиболее значительных факторов эндотелиального повреждения (фактора Виллебранда и фибриноген) отмечен достоверный рост последних при сравнении с контрольной группой, соответственно фактора Виллебранда в 1,3 раза. Выявленные изменения в динамике адгезивных белков играют важную роль в повышении адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Особый интерес представляет исследование фактора Виллебранда (ФВ), как маркера повреждения эндотелия при преждевременных родах. Известно, что при доношенном сроке физиологически протекающей беременности происходит умеренное увеличение содержания фактора Виллебранда, свидетельствующее о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки. При риске преждевременных родов содержание фактора Виллебранда значительно возрастает и коррелирует с тяжестью заболевания. D-димера был повышен на ↑ 4,7 и ↑ 2,4 раза. Таким образом, у беременных с риском преждевременных родов мы наблюдаем на фоне дисфункции эндотелиоцита повышение одновременно фактора антикоагуляционной активности. Данное состояние, видимо, приводит к истощению уровня естественного антикоагулянта-

антитромбина III, в крови и является одной из причин развития тромбофилического состояния и тромботических осложнений при преждевременных родах.

Чрезвычайно важным является изучение содержания в крови беременных женщин с риском ПР показателей антикоагулянтного потенциала крови.

При изучении системы гемостаза обнаружено, что преждевременные роды характеризуется изменениями в свертывающей и фибринолитической активности в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза.

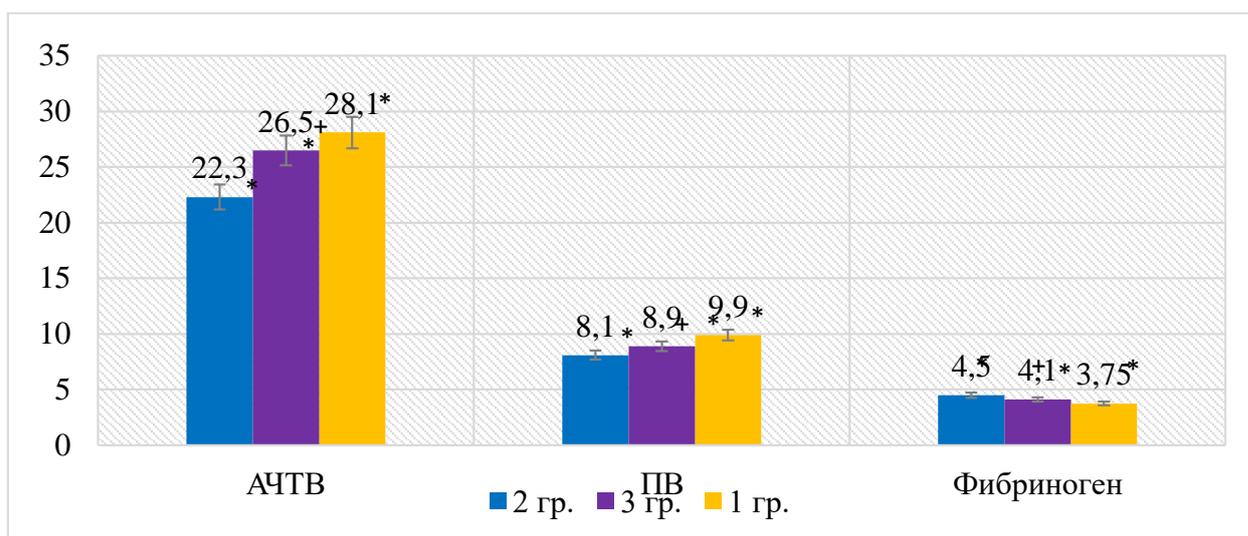


Рисунок 4.7. Динамика показателей системы гемостаза у обследованных

*- достоверность различий $P < 0,05$ *

У женщин основной первой группы отмечено укорочение времени АЧТВ и ПВ на 33,3 и 31,2 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, во второй группе АЧТВ и ПВ были ниже контрольной группы на 20,1 и 25,4 % ($p < 0,05$) (рис. 4.7).

При изучении процесса фибринолиза при ПР выявлено, что количество фибриногена повышалось в 1 и 2 группах на 51,8, 39,4 и 26,9 % ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой (рис.4.7).

В последнее время к факторам риска ПР традиционно относят сосудистые и гемодинамические нарушения у беременных женщин, которые наблюдаются при различных соматических заболеваниях. В основе

нарушения гемодинамики и микроциркуляции, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, развивающихся при различной соматической патологии, лежит генерализованная дисфункция эндотелия. Существуют несколько гипотез, объясняющих развитие дисфункции эндотелия при УПР.

Эти изменения связывают с интенсификацией процессов внутрисосудистого свертывания крови, в том числе в маточно-плацентарном кровотоке. Выраженность сдвигов в сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном, фибринолитическом и антикоагулянтном звеньях гемостаза определяется особенностями течения беременности и исходным состоянием свертывающей системы.

Эти факторы взаимосвязаны и взаимозависимы; их нарушения нередко приводят к прерыванию беременности в разные сроки, что делает актуальной своевременную диагностику внутрисосудистого тромбообразования и его терапию с использованием специфических и неспецифических методов, влияющих на отдельные звенья патогенеза.

Итак, анализируя результаты исследований, можно сделать заключение, что при преждевременных родах в плазме крови возникает выраженная интенсификация процессов перекисного окисления липидов, нарушения системы гемостаза, цитокиновой интенсификации и иммунной системы, реактивных белков. Необходимо отметить, что максимальные изменения в системы гомеостаза обнаружены у беременных высокого риска ПР и с угрозой прерывания, в меньшей – у беременных высокого риска ПР, родивших преждевременно, а минимально – у беременных высокого риска ПР, родивших своевременно.

Оценка содержания продукта пуринового обмена

Как известно, мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека. Последние две реакции его образования, катализирующие превращение гипоксантина в ксантин, а последнего в мочевую кислоту, катализируются ферментом

ксантиноксидоредуктазой, который может достигать двух взаимопревращаемых форм, а именно ксантиндегидрогеназы или ксантиноксидазы. Последний использует молекулярный кислород в качестве акцептора электронов и генерирует супероксидный анион и другие продукты активного кислорода. Как было указано выше, во время беременности повышается активность окислительного стресса, что способствует повреждению эндотелия. Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке происходит как физиологический ответ на повышенный окислительный стресс, во время беременности, что обеспечивает контррегуляторное усиление антиоксидантной защиты. Мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуринов, который действует как антиоксидант и уменьшает повреждение ДНК при физиологических концентрациях. Однако, высокая концентрация мочевой кислоты может способствовать воспалению и эндотелиальной дисфункции. Высокие уровни материнской мочевой кислоты могут распространяться на плаценту, проникать в кровоток плода, вызывать воспаление и дисфункцию плаценты и в конечном итоге препятствовать развитию плода. Повышенные уровни мочевой кислоты, также могут ингибировать поглощение аминокислот плацентой, инвазию трофобласта и включение трофобласта в эндотелиальные монослои, что приводит к гипоперфузии плаценты.

В литературных источниках указано, что гиперурикемия развивается уже на 10-й неделе беременности у женщин, у которых впоследствии развивается преждевременные роды. В это время инвазивные клетки трофобласта активно ремоделируют спиральные артериолы матки, интегрируясь и, наконец, замещая эндотелиальную выстилку сосудов. Мочевая кислота вызывала зависящее от концентрации ослабление инвазии трофобласта и интеграцию в монослой эндотелиальных клеток микрососудов матки. Ослабленная интеграция трофобласта, по-видимому, является результатом сниженного апоптоза эндотелиальных клеток, индуцированного трофобластом, вероятно, за счет внутриклеточного

антиоксидантного действия мочевой кислоты. Кроме того, мочевая кислота способна инициировать воспалительные каскады за счет увеличения продукции моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α . Повышенные концентрации мочевой кислоты способны изменять эндотелиальную функцию, здоровье и восстановление.

Несколько исследований показывают, что мочевая кислота нарушает выработку оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов, что является ключевым патогенным событием, предшествующим развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В то время как мочевая кислота давно идентифицирована как антиоксидант, способность мочевой кислоты действовать как прооксидант, способный инициировать внутриклеточную окислительно-восстановительную передачу сигналов и инактивировать NO, была описана в контексте скомпрометированного антиоксидантного статуса. Имея прямое отношение к текущему исследованию, мочевая кислота может вмешиваться в ключевые процессы, участвующие в нормальном ремоделировании сосудов, особенно в пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов. Также, на поздних сроках беременности кристаллы мочевой кислоты активируют воспалительный путь узлового рецепторного белка_3 (NLRP3) через ИЛ-1-зависимый путь, вызывая воспаление плацентарного интерфейса и влияя на развитие плода. По мнению некоторых исследователей, при нормальной беременности концентрация мочевой кислоты изменяется динамически. Концентрация мочевой кислоты значительно снижается на 8-й неделе беременности, и эти сниженные уровни остаются стабильными примерно до 24-й недели беременности, после чего материнские уровни мочевой кислоты быстро увеличиваются до уровня, существовавшего до беременности. Эти результаты подчеркнули важность внимания к концентрациям мочевой кислоты на протяжении всей беременности. Необходимо отметить, что ввиду своих антиоксидантных свойств мочевая кислота может оказывать потенциально важное и благотворное влияние на

различные системы организма. Антиоксидантные свойства мочевой кислоты давно признаны, и в результате ее сравнительно высоких концентраций в сыворотке она является наиболее распространенным поглотителем свободных радикалов у людей. Эффект мочевой кислоты был значительно выше, чем у витамина С. В совокупности эти данные подтверждают гипотезу о том, что повышение уровня циркулирующей мочевой кислоты у женщин с риском на преждевременные роды способствует патогенезу расстройства. Необходимо отметить, что уровень мочевой кислоты зависит от различных факторов, таких как измененная функция почек, а также ферментативные дефекты метаболизма пуринов. Во время беременности уровень мочевой кислоты в ранних сроках гестации (8-10 недель) снижался из-за многочисленных факторов, таких как воздействие эстрогена и повышенная скорость клубочковой фильтрации. Однако начиная с 22 недель беременности оно постепенно повышается и является одной из причин риска на преждевременные роды.

Как мы указывали ранее, мочевая кислота является хорошо известным маркером повреждения тканей, окислительного стресса. Исходя из вышеизложенного, высокие значения уровня мочевой кислоты в крови наблюдаются у беременных с риском на преждевременные роды. Если это так, то мочевая кислота должна быть увеличена до того, как синдром станет клинически очевидным. Гиперурикемия является одним из самых ранних и в целом устойчивых наблюдений, отмеченных при риске развития преждевременных родов. Хотя повышенные концентрации циркулирующей мочевой кислоты не всегда наблюдаются у каждой женщины с риском на преждевременные роды, они, по-видимому, идентифицируют подмножество женщин с ПР, которые подвергаются большему риску материнской и внутриутробной заболеваемости.

Данное исследование было запланировано для сравнения значений сывороточной мочевой кислоты у беременных с риском на преждевременные роды в сравнении с группой контроля для выявления новых патогенетических

звеньев.

Для изучения данного вопроса мы решили исследовать уровень мочевой кислоты в различных субстратах у беременных с риском на преждевременные роды в сроке гестации 22-34 недель беременности всем исследуемы группа.

Настоящее обследование было проведено в общей сложности с участием 352 беременных; из них I-группа- (n=155), II- группа (n=157), III- группа – (контрольная, n=40) – обследованы 40 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов, родоразрешенные в срок. Критерии отбора: артериальная гипертония, инфекция мочевыводящих путей в анамнезе отсутствует. Отсутствие каких-либо других медицинских осложнений (сердечнососудистые заболевания, почечные заболевания, коллагеновые сосудистые заболевания), связанных с преэклампсией.



Нами разработан ЭВМ программа «Мочевая кислота как триггерный механизм преждевременных родов» (ЭВМ программа: (Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан № DGU 2023 2915 06.05.2023)) (рис. 4.8).

Рисунок 4.8. Удостоверение на ЭВМ Программу.

Анализ полученных результатов исследования, представленный в таблице 4.5., показывает общее повышение уровня мочевой кислоты в первой и во вторых группах обследованных пациенток. Мочевая кислота обладает антиоксидантными свойствами, а также способствует поглощению свободных радикалов в сыворотке крови человека. повышение уровня мочевой кислоты

может происходить из-за защитной реакции, ограничивающей небезопасное воздействие свободных радикалов и окислительного стресса.

Таблица 4.4.

Определение мочевой кислоты в сыворотке крови у беременных женщин в сроке гестации 22-34 недель беременности с УПР (до лечение)

	1 группа (n=155)		2 группа (n=157)		3 группа (n=40)		P
	M	m	M	m	M	m	
22-27 недель гестации	436,43	26,1	442,28	31,16	332,87	13,68	p1<0,001* p2<0,001*
28-34 недель гестации	441,43	31,1	449,28	33,2	332,87	13,68	p1<0,001* p2<0,001*

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.
- достоверность различий P <0,05

Как видно из таблицы, содержание мочевой кислоты при обращении в стационар в первой группе был увеличен в 1,3 раза (в среднем до 438,5±28,6) по отношению группе контроля, во второй группе в 1,3 раза (в среднем 445,78±32,18 мкмоль/л) по сравнению с группой контроля.

После проведенной предлагаемой терапии (глава 6) произошло значимое улучшение данных показателей.

Таблица 4.5.

Определение мочевой кислоты в сыворотке крови у беременных женщин в сроке гестации 22-34 недель беременности с УПР (после лечение)

		после лечения на 1 -е сутки		после лечения на 4 -е сутки		после лечения на 10 -е сутки		P
22-27 недель гестации	I группа	436,43	26,1	353,17	21,75	315,55	20,9	
28-34 недель гестации		451,43	31,1	359,28	33,2	311,80	13,68	p1<0,001* p2<0,001*
22-27 недель гестации	II группа	442,28	21,16	439,33	27,22	440,18	27,04	p1<0,091 p2<0,087
28-34 недель гестации		452,29	33,2	454,31	27,24	451,28	27,04	p1<0,089 p2<0,078

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.
- достоверность различий P <0,05

В первой группе среднее улучшение показателя эндотоксикоза составил 115,24 мкмоль/л, во второй группе остался без изменений, что не мало важно для прогноза и профилактики данной патологии.

Околоплодные воды — уникальная биологическая среда, отражающая функционирование фетоплацентарного комплекса. В конце гестации в ее формировании принимают участие плазма матери, плодные оболочки, плацента, альвеолярное содержимое и моча плода. Амниотическая жидкость обеспечивает гомеостаз плода, защищает его от физических, химических и инфекционных воздействий, участвует в обмене белков, липидов, углеводов, в метаболизме гормонов, позволяет свободно развиваться плоду. Полный обмен околоплодных вод осуществляется в течение 3 часов. Возможность определения состояния плода по данным биохимического исследования околоплодных вод описывают многие авторы. Однако в большинстве исследований, посвященных данной проблеме, изучаются лишь отдельные показатели, кроме того, значения последних нередко разнятся.

Следующей задачей исследования явилось изучение уровня мочевой кислоты в составе околоплодных вод.

Перед нами стоял вопрос! Каким же изменением подвергается биохимический профиль околоплодных вод при увеличении мочевой кислоты в крови матери и имеется ли связь между ними?

Для решения этого вопроса был обследован биохимический профиль состава околоплодных вод у женщин с эндотоксикозом имеющие при поступлении ПРПО, во время родов и в контрольной группе.

Забор передних околоплодных вод у беременных с риском на преждевременные роды производили при ПРПО, в первом периоде родов при самопроизвольном вскрытии плодного пузыря или амниотомии. Задние околоплодные воды забирались в конце второго периода родов, непосредственно сразу после рождения плода. Взятие амниотической жидкости осуществляли при исследовании женщины в зеркалах с нижней ложки шприцем в количестве 5-10 мл. Содержание мочевой кислоты в

околоплодных водах растет в процессе гестации за счет увеличения выделения с мочой плода по мере его созревания.

Как видно из представленных результатов исследования (таблица 4.7), содержание мочевой кислоты в околоплодных водах имеет свою динамику и концентрацию.

Таблица 4.6.

Определение мочевой кислоты в составе околоплодных вод у беременных женщин среди I-й и II группы

Мочевая кислота в околоплодных водах (МКМОЛЬ/Л)	1 группа (n=155)		2 группа (n=157)		Контрольная группа (n=40)		P
	M	m	M	m	M	m	
		364,53	24,3	427,95	9,93	340,92	13,95

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.
- достоверность различий P <0,05

Как показали результаты биохимического профиля содержание мочевой кислоты в околоплодных водах, у женщин 1-й группы было повышена на не значительно по отношению во второй группе (1,2 раза).

Выявленное нами повышение уровня мочевой кислоты в околоплодных водах у беременных в не получавших комплексную может быть обусловлен нарушением метаболических процессов при распаде клеточных элементов.

Наши результаты, касающиеся значимой связи между уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови матери во второй группе, подтвержденные исследованиями, демонстрирующими свободный перенос мочевой кислоты через плаценту при патологиях, позволяют предположить, что реальной этиологией этих неблагоприятных исходов может быть повышенный уровень мочевой кислоты.

Согласно поставленным задачам перед нами стоял опрос как же влияет мочевая кислота на плод? Переходит ли мочевая кислота через фето - плацентарный барьер.

Для решения этого вопроса мы исследовали уровень мочевой кислоты в околоплодных водах и в сыворотке пуповинной крови во всех группах, раннем

послеродовом периоде у беременных с преждевременными и своевременными родами.

Таблица 4.7.

Определение мочевой кислоты в сыворотке пуповинной крови.

Мочевая кислота в пуповинной крови новорожденного (МКМОЛЬ/Л)	1 группа (n=155)		2 группа (n=157)		Контрольная группа (n=40)		P
	М	m	М	М	М	m	
		432,86	24,1	425,92	8,66	327,15	13,14

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий P <0,05

Как видно из таблицы 4.8 более выраженные изменения относительно содержания мочевой кислоты в пуповинной крови мы наблюдали у беременных исследуемых групп не значительно в первой и в 1, 3 раза больше во второй группе по сравнению группой контроля. По-видимому, выявленные изменения уровня мочевой кислоты в различных субстратах, на наш взгляд обусловлено, имеющимися в организме метаболическими нарушениями у обследованных беременных женщин и существует значительная связь между уровнями мочевой кислоты у матери, в сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах что скорее всего приводит к глубокому эндотоксикозу и вызывает преждевременные роды.

Выводы по главе:

Таким образом, анализируя результаты исследований, можно сделать заключение, что при УПР в плазме крови у женщин возникает выраженная интенсификация процессов эндогенной интоксикации виде перекисного окисления липидов, нарушения системы гемостаза, цитокиновой интенсификации, иммунной системы и реактивных белков. Необходимо отметить, что максимальные изменения в системе гомеостаза и гиперурикемия в различных субстратах обнаружены у беременных высокого риска ПР и с УПР причиной чему является глубокий эндотоксикоз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ АПОПТОЗА ПЛАЦЕНТЫ

Результаты морфологических исследований

После родоразрешения последы всех пациенток проспективного этапа исследования были подвергнуты морфологическому и гистологическому анализу.

При проведении гистологического исследования последов в контрольной группе установлено, что ворсинчатое дерево имеет обычное строение: определяются стволовые, зрелые промежуточные и терминальные ворсины. Отличительной особенностью является наличие компенсаторного ангиоматоза терминальных ворсин. Плодные оболочки без патологических изменений (рис. 5.1).

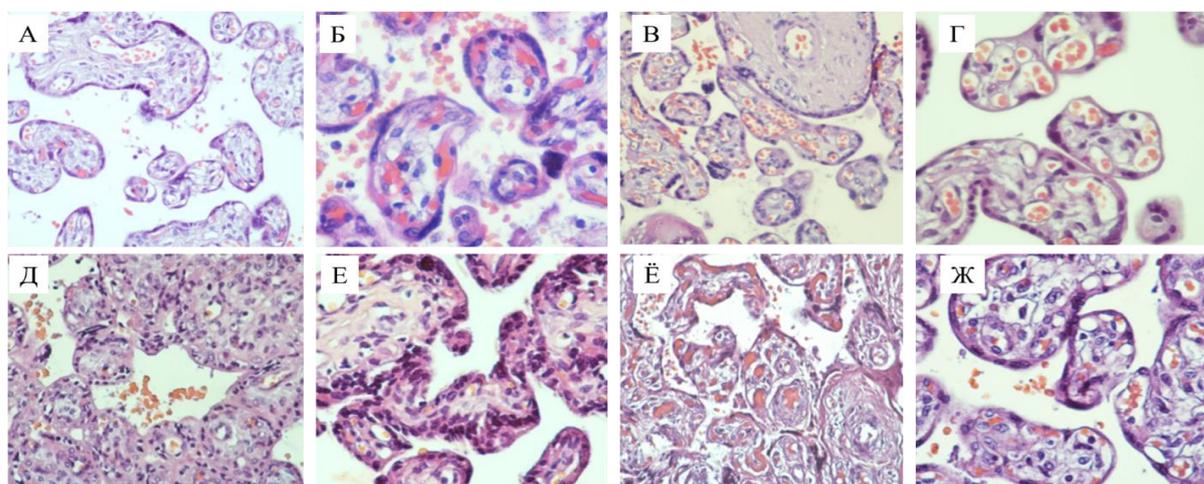


Рисунок 5.1. Морфологическая структура плаценты контрольной группы

Окраска гематоксилином и эозином x10, x100, x200, x400

(а и б – промежуточные ворсинки, в и г – стволовые, промежуточные и концевые ворсинки) и первой и второй групп (д и е – фиброз стромы и фибриноиды, ё – высокая степень апоптоза структурных компонентов с наличием клеток Хофбауэра, расположенных внутри стромальных каналов, ж – стволовые ворсинки сформированы не полностью и в ворсинках присутствуют стромальные каналы с циркулирующими макрофагами (клетками Хофбауэра)).

(А. Мардонова Ч. № 1256, , Беременность I, 31,3 недель, Роды I; Б. Примова Г. № 6789, Беременность II, 30,3 недель, Роды II; В.Абдуллаева М. № 5678, , Беременность IV, 29,3
н
е
д

е При изучении морфологии ворсинчатой стромы контрольной группы
отмечено следующее: незрелые промежуточные ворсинки, капилляры
расположены по периферии, стромальные каналы - в центре, стромальные
каналы, образованные отростками (телоподиями) нескольких телоцитов
(средний диаметр клеток $2,85 \pm 0,6$ мкм), находящиеся в центре незрелой
промежуточной ворсинки, несколько тонких длинных телоподий (средний
диаметр $0,23 \pm 0,08$ мкм), не содержащих органелл, контактирующих друг с
другом и образующих сеть стромальных каналов в просвете, где расположены
макрофаги (клетки Хофбауэра (Hb)). Показано, что белые кровяные тельца
мигрируют из соседних кровеносных сосудов в соединительную ткань для
выполнения своих функций макрофагов. Небольшое количество зернистых
цистерн эндоплазматической сети было обнаружено только в расширениях
телоподий. В зрелой строме промежуточных ворсинок обнаруживаются
отложения коллагена. Стромальные каналы отсутствуют, и образуются
кровеносные сосуды. В строме зрелой промежуточной ворсинки с
отложениями коллагена имеются звездчатые телоциты (средний диаметр $2,96$
 $\pm 0,8$ мкм) с 3-4 телоподиями (средний диаметр $0,23 \pm 0,1$ мкм), образующие
сеть вокруг кровеносных сосудов. Расширение телоподий достигает более $1,16$
мкм. Отростки телоцитов отмечены бороздками. Эритроциты находятся в
просвете сосуда. (В зрелой промежуточной строме ворсинок под базальной
мембраной цитотрофобласта присутствуют веретенообразные телоциты
(средний диаметр $2,65 \pm 0,9$ мкм) с продолговатыми ядрами и обычно 2
тонкими телоподиями (средний диаметр $0,29 \pm 0,1$ мкм). Вытянутые отростки
этих телоцитов образуют цепочку под базальной мембраной. Гладкий и
зернистый эндоплазматический ретикулум (ГЭР) и митохондрии в основном
расположены в расширениях телоподий. В некоторых областях, в строме

зрелых промежуточных ворсинок, под базальной мембраной трофобластов наблюдаются телециты. Образуются веретенообразные/звездчатые клетки, и более 2 отростков вступают в контакт со звездчатыми телецитами, расположенными глубже. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, одиночные митохондрии и гранулы гликогена, расположенные в околоядерной зоне и в расширениях телоподий. Зрелая промежуточная строма ворсинок. В строме ворсинок ствола миофибробласты (средний диаметр $2,98 \pm 1,1$ мкм) с 2 продолжениями (средний диаметр $0,23-1,16$ мкм) в артериальной адвентиции образуют сеть в гладкомышечной стенке кровеносных сосудов. Цистерны хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сети располагаются вблизи ядра и в отростках, на периферии клетки обнаруживается небольшое количество миофибрилл вместе с плотными тельцами (характерные как для фибробластов, так и для гладкомышечных клеток).

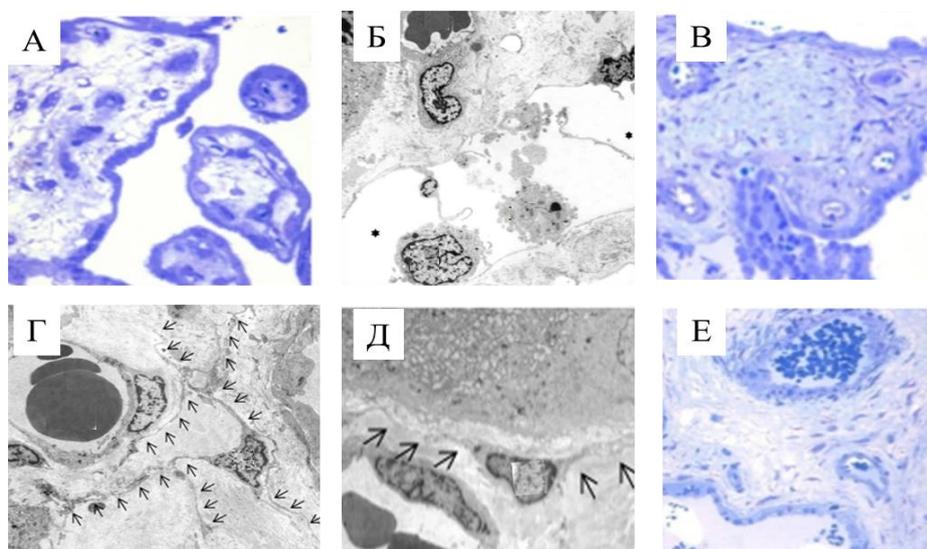


Рисунок 5.2. Морфология ворсинчатой стромы (а-е). Окрашивание метиленовым синим ($\times 400$). Электронная микрофотография ($\times 4800$, $\times 5600$) (А-Б Зиянова С и б, № 3214, Беременность II, 30,3 недель, Роды II.; В,Г,Д,- Фикратова А. и б, № 7811 Беременность III, 30,2 нед., Роды III.)

При морфологическом анализе последов первой и второй группы выявлено, что в ворсинчатом дереве имеется наличие опорных,

промежуточных незрелых и промежуточных дифференцированных ворсин. Опорные ворсины представлены рыхлым коллагеновым телом, местами с сохраненными стромальными каналами с единичными клетками Кащенко-Гофбау-эра. Среди промежуточных ворсин преобладала генерация незрелых форм до 80 % в первой группе и до 50 % - второй с типичными стромальными каналами и наличием плацентарных макрофагов. Эпителиальная выстилка представлена синцитиотрофобластом с отдельными участками наличия цитотрофобласта, преимущественно со светлой эозинофильной цитоплазмой (рис.5.1).

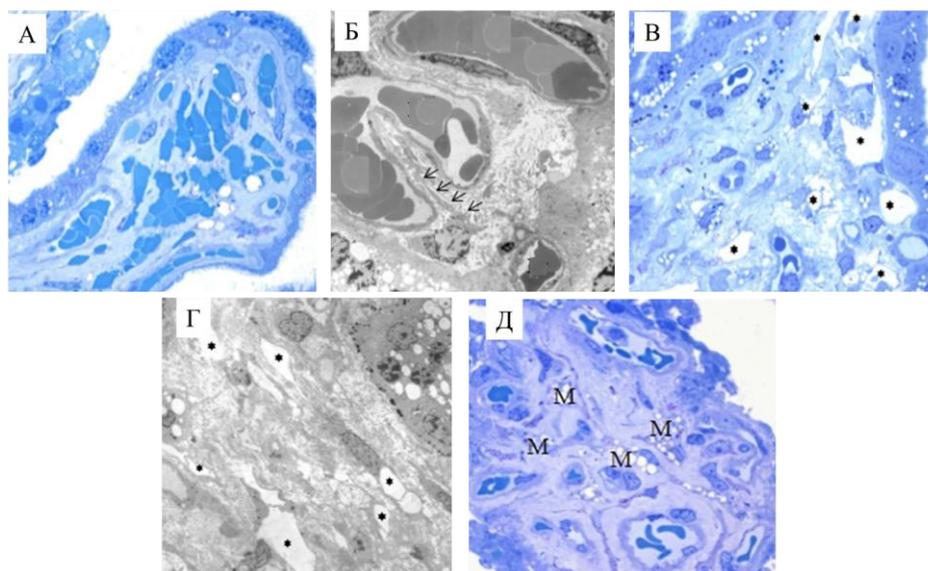


Рисунок 5.3. Морфологические изменения плаценты первой и второй групп (а-д). Окрашивание метиленовым синим ($\times 400$). Электронная микрофотография ($\times 4800$, $\times 5600$). (А-Б Примова А. и б 5783, Беременность III, 33,1 неделя, Роды I; В,Г,Д.- Закирова К. № 3861, Беременность I, 29,1 неделя, Роды I.)

Капиллярное русло промежуточных незрелых ворсин представлено небольшим их количеством, центрального расположения, с практически отсутствием их в субэпителиальных зонах. Промежуточные дифференцированные ворсины обнаружены в 15-20% в первой группе и 30-40% - второй с более плотно-клеточной стромой, единичными стромальными каналами и топографически преобладали в парацентральной и центральной зонах плацентарного диска.

Во всех случаях первой и второй групп имели место морфологические признаки восходящего инфицирования с наличием париетального децидуита, париетального хориоамнионита, серозно-гнойного хориодецидуита, мембранита, субхориального и суббазального интервиллезита, плацентарного хориоамнионита.

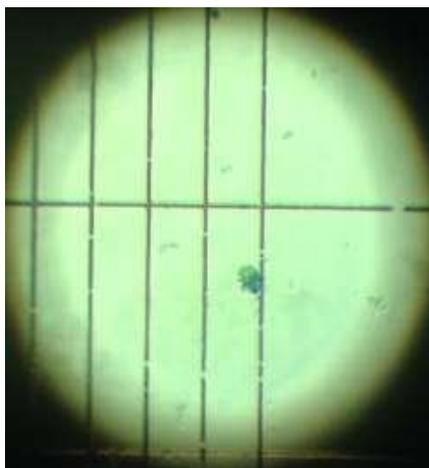
При изучении морфологии ворсинчатой стромы промежуточных ворсин при ПР отмечено следующее: скопление эритроцитов в просвете сосуда, звездчатые телоцитоподобные клетки расположены вблизи кровеносных сосудов. Строма содержит коллагеновые волокна, а в синцитиотрофобластах видны множественные вакуоли. Участки телоцитоподобных клеток образуют псевдостромальные каналы в зрелых промежуточных ворсинках. В строме фиброзных ворсинок видны телоцитоподобные клетки (средний диаметр $3,25 \pm 0,6$ мкм) благодаря их отросткам (средний диаметр $0,28 \pm 0,1$ мкм), которые ограничивают псевдостромальные каналы. Имеются макрофаги с многолопастными ядрами и множественными вакуолями.

Оценка маркеров дисфункции эндотелия при апоптозе плаценты

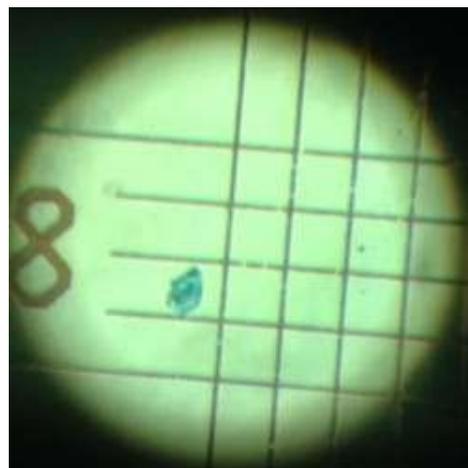
Целью морфологического этапа исследования была унификация показателей функции эндотелия с помощью морфометрии циркулирующих ДЭК. Данный этап был необходим для аккумуляции достаточного объема выборки клеточных препаратов с целью оценки физиологических вариантов количественных и качественных особенностей апоптоза плаценты и дисфункции эндотелия в периферической крови у женщины во время беременности. Благодаря объему обработанной информации опытным путем была создана новая информационная технология объективизации поражения сосудистой системы у беременных с использованием витальной компьютерной морфометрии десквамированных эндотелиоцитов.

С помощью традиционного метода мы осуществили морфометрическое исследование функциональном состоянии эндотелия у беременных. В работе была применена модифицированная методика подсчета десквамированных

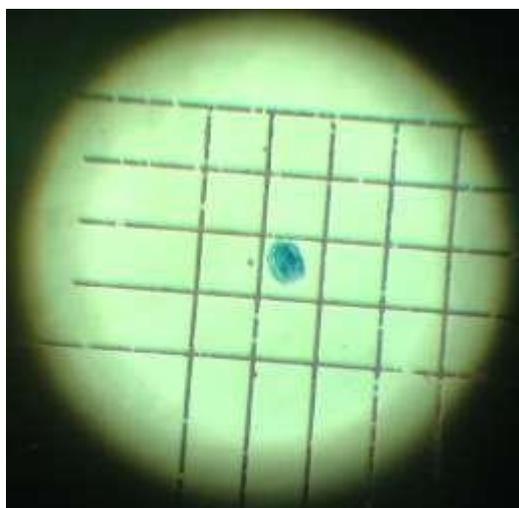
эндотелиоцитов (Овсяник Д.М., Фомин А.В., 2014) [62], которая включала окраску цитологического препарата раствором 0,1% метиленового синего (рисунки 5.4. (4а-4г))



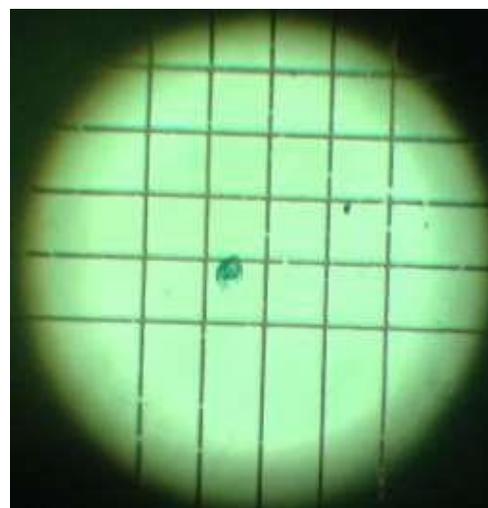
а)



б)



в)



г)

Рисунки 5.4. (4а-4г) – ДЭК в камере Горяева. Окраска метиленовой синей.

Увеличение 400×.

(А- Каримова У.№ и\б 1489 Беременность II, 32,4 недель, Роды II; Б- Азизова А. № и\б 8975 Беременность I, 33,2 недель, Роды I; В- Акилова С.№ и\б 3247 Беременность I, 29,3 недель, Роды I, Г- Фозилова А. № и\б 7781 Беременность III, 34,3 недель, Роды III.)

Использованная в работе окраска раствором 0,1% метиленового синего окрашивала цитоплазму клеток в голубой цвет, фрагменты ядра – в темно-синий цвет для оптимального цветового контраста и четкости изображения при проведении КММ. У каждого пациента проводился подсчет количества

эндотелиоцитов в 10 пробах камеры Горяева, и определялось среднее значение количества циркулирующих ДЭК. Одновременно проводилась съемка препарата с тубуса микроскопа фотокамерой, перенос и сохранение изображения с использованием программы для конвертирования файлов. В автоматическом режиме осуществлялась тоновая коррекция изображения для минимизации уровня ошибок, связанных с окраской и освещением. Изображение биообъектов выделялось (сегментировалось) под контролем оператора и определялись средние морфометрические параметры десквамированных эндотелиоцитов.

При определении показателя среднего количества десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах отмечено повышение почти в два раза в группе беременных с ПР: $12,1 \pm 1,54 \times 10^4$ клеток/100мл в первой группе, $7,87 \pm 0,58 \times 10^4$ клеток/100мл – второй, $5,9 \pm 0,25 \times 10^4$ клеток/100мл - в третьей группе ($p \leq 0,001$; $t=3,98$, $p \leq 0,001$; $t=4,24$).

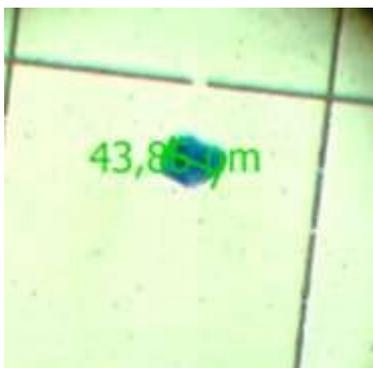


Рисунок 5.5. – Десквамированный эндотелиоцит, контрольная группа.

Морфометрическое исследование в программе Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. Окраска метиленовый синий. Увеличение 600×.

(Киличева П.№ 459. Беременность II, 34,3 недель, Роды II)



Рисунок 5.6. Десквамированный эндотелиоцит, основная группа.

Морфометрическое исследование в программе Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. Окраска метиленовый синий. Увеличение 600×.

(Аббосова Н.№ 189 Беременность III, 33,3 недель, Роды II)

В процессе поражения клетка проходит стадии сжатия, конденсации хроматина и формирования апоптозных телец. При этом изменяется геометрия пораженной клетки. При выраженной степени эндотелиальной дисфункции большая часть десквамированных эндотелиоцитов фиксируется при цитоморфометрии в стадии блеббинга и апоптозных телец, что отражается в уменьшении геометрических параметров измененных клеток (рис 4.3).

При цитометрическом исследовании десквамированных эндотелиоцитов периферической крови получены следующие результаты в исследуемых группах: диаметр - расстояние между максимально удаленными точками (пикселями) изображения на плоскости. Средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов контрольной группы составил $44,1 \pm 3,88$ мкм, что в 1,5 и 1 раз выше данного показателя первой группы $30,1 \pm 6,1$ мкм и второй – $38,7,1 \pm 6,1$ мкм ($p \leq 0,001$, $t=6,23$, $p \leq 0,01$, $t=5,89$).

В процессе апоптоза форма клетки изменяется, проходя стадии сжатия, дробления и формирования апоптозных телец. Характеристика изменения периметра клетки может являться дополнительным цитометрическим показателем активности апоптоза эндотелиоцита. Средний периметр десквамированных эндотелиоцитов в контрольной группе составил $140,5 \pm 8,5$ мкм, в первой группе – $92,7 \pm 11,4$ мкм ($p \leq 0,03$, $t=3,47$) и во второй – $115,4 \pm 10,6$ мкм ($p \leq 0,01$, $t=3,24$).

Учитывается количество пикселей, не выходящих за границу объекта. На величину параметра влияют реальные размеры клетки и способность образовывать выросты. Средняя площадь десквамированного эндотелиоцита составила в контрольной группе $1600,5 \pm 58,9$ мкм², $850,5 \pm 36,5$ мкм² и $1255,7 \pm 34,8$ мкм² в основной группе ($p \leq 0,001$, $t=4,64$, $p \leq 0,001$, $t=4,64$).

Фактор формы - характеристика изрезанности периметра оптического объекта, безразмерная величина, представляющая комбинацию характеристик размеров и формы частицы или структурной составляющей, представляющей отношение длины к ширине или квадрата периметра к плоскости. Данный показатель цитометрического исследования показывает приближение формы объекта к форме круга. Фактор формы десквамированных эндотелиоцитов периферической крови составил $14,1 \pm 0,15$ в контрольной группе, $9,7 \pm 0,23$ - в первой ($p > 0,03$, $t = 3,11$), $11,5 \pm 0,26$ ($p > 0,02$, $t = 3,54$) – во второй.

Поляризация - степень эллиптичности объекта. Этот параметр изменяется от 0 до 2. Изменение формы десквамированного эндотелиоцита сопряжено с потерей округлой формы клетки. Показатель поляризации может быть использован как дополнительный параметр цитометрической характеристики десквамированной эндотелиальной клетки. Поляризация десквамированных эндотелиоцитов: $0,075 \pm 0,015$ в контрольной группе, $0,18 \pm 0,024$ в первой группе ($p \leq 0,003$, $t = 6,23$), во второй $0,010 \pm 0,019$ ($p \leq 0,002$, $t = 6,14$). Таким образом, большинство цитометрических показателей десквамированных эндотелиоцитов периферической крови имело отличие в исследуемых группах. Полученные результаты представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1.

Параметры десквамированных эндотелиоцитов периферической крови

Показатель	Группы исследования			P1	P2
	Первая	Вторая	Третья		
Количество, $\times 10^4$				<0,001	<0,01
Средний диаметр, мкм				>0,05	>0,2
Периметр, мкм				<0,01	>0,05
Площадь				<0,001	<0,001

Фактор формы				<0,001	<0,001
-------------------------	--	--	--	--------	--------

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

Таким образом, при морфологическом изучении десквамированных эндотелиоцитов периферической крови помимо классического традиционного параметра количества ДЭК мы получили цифровой портрет клетки, что послужило основой для подтверждения возможности связи начало окислительных процессов в периферической крови за счет повышения мочевой кислоты, что возможно приводит к наступлению ПР за счет аппарата клеток плаценты.

Гистограмма распределения значений показателя «Количество ДЭК» (рисунок 5.7.) наглядно показывает различия между группами.

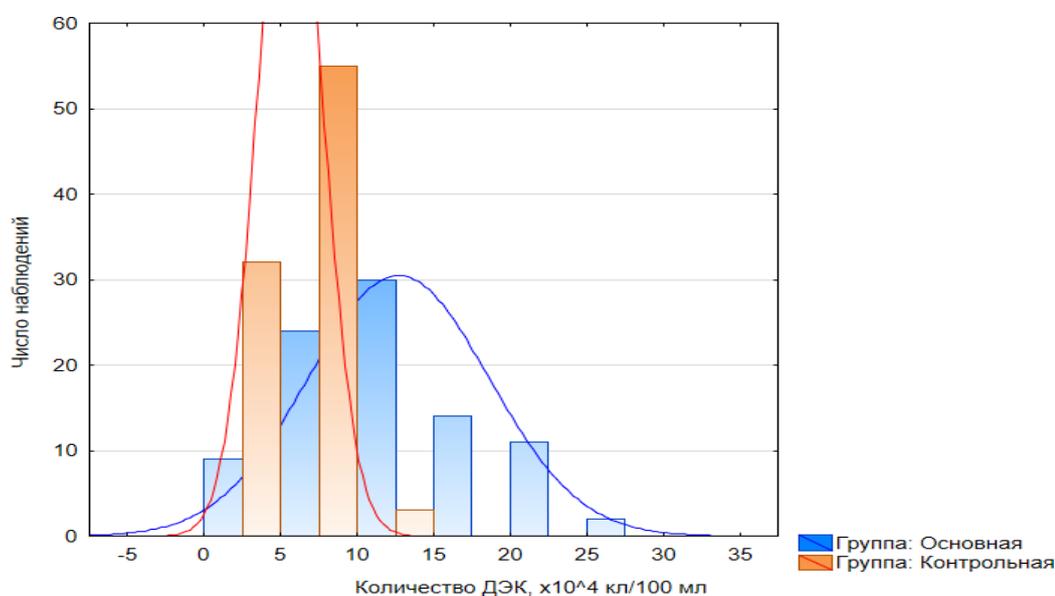


Рисунок 5.7. – График распределения количества ДЭК у беременных в исследуемых группах.

Примечание: ДЭК – десквамированные эндотелиоциты.

При проведении сравнительного анализа результатов измерения циркулирующих эндотелиоцитов было выявлено статистически значимое различие в группах участников.

Из проведенного исследования выявлено, что среднее значение периметра ДЭК у женщин из контрольной группы было значительно выше,

чем у тех, кто находился в основной группе исследования. Это свидетельствует о том, что контрольная группа имела более выраженную морфологическую структуру по сравнению с основной группой. Аналогичный показатель для основной группы составил 93,8 мкм, что также является статистически значимым.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что женщины из группы контроля имели более высокую среднюю площадь эндотелиацитов и более однородное распределение данного морфометрического параметра, чем женщины из основной группы исследования, что свидетельствует об отсутствии окислительных процессов.

Произведен корреляционный анализ зависимости количества десквамированных эндотелиоцитов и среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов. Построена модель двумерной нормально распределенной генеральной совокупности. Диаграмма рассеивания параметров цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов периферической крови представлена на рис. 5.8.

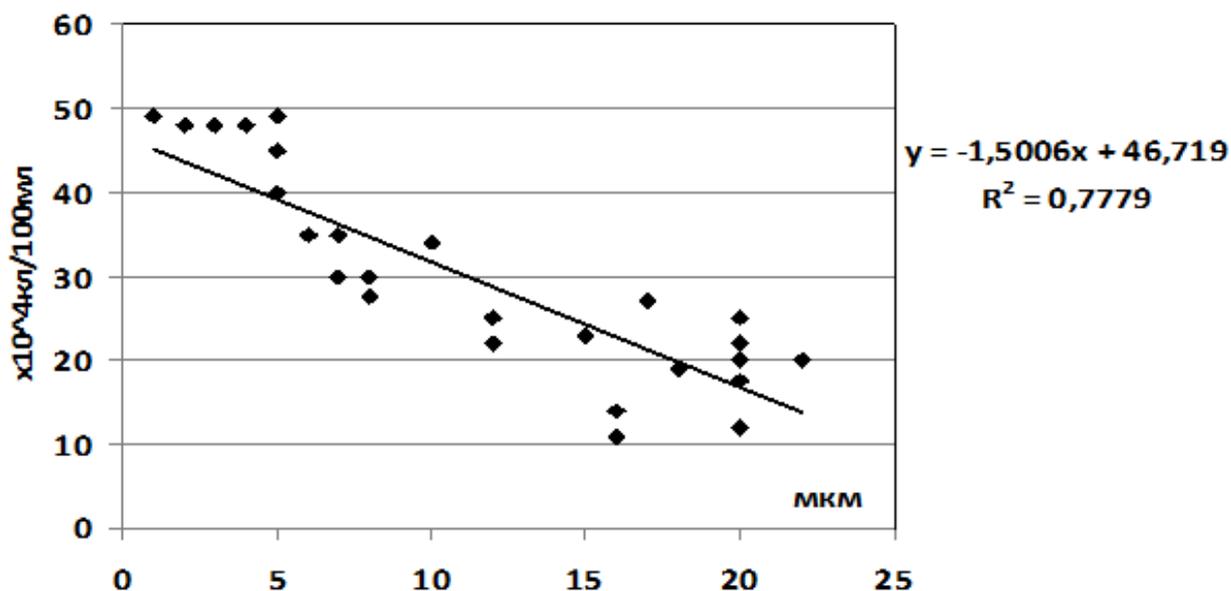


Рисунок 5.8. Диаграмма линейной корреляции количества и среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов.

Мы обнаружили, что изменения морфометрических показателей десквамированных эндотелиоцитов при нарушении гестации являются статистически значимыми и могут быть использованы как информативные маркеры сосудистых нарушений, которые являются причиной повышения мочевой кислоты которая привела к ПР. Это означает, что наши результаты могут помочь в диагностике эндотелиальной дисфункции у беременных женщин и улучшить прогнозирование риска ПР. Важно отметить, что мы использовали геометрические параметры десквамированных эндотелиоцитов периферической крови в качестве диагностического критерия поражения эндотелия у человека впервые. Этот подход может стать основой для будущих исследований в этой области и помочь в разработке новых диагностических методов и лечебных стратегий.

Морфометрия сосудов плаценты.

Мы исследовали материал, полученный после родов плаценту и содержимое полости матки у женщин с ПР и физиологическом течением. Этот материал представляет собой фрагменты ткани элементов плаценты различной окраски, имеющие эластическую или губчатую консистенцию, которые мы изучали на микроскопическом уровне. При морфометрическом анализе толщина стенки капилляра определялась толщиной клеток аппаптоза. В ходе исследования мы изучили 180 гистологических препаратов ворсин плаценты у пациенток.

В наше исследование включались только те сосуды, в которых отсутствовали перициты, что позволило унифицировать метод исследования.

В данном исследовании проводился анализ различных характеристик сосудов, которые расположены в ворсинчатом пространстве плаценты (это выглядит как мелкие веточки, которые обеспечивают питание плода). Было изучено несколько параметров:

1. Средняя толщина стенки сосуда.
2. Средний диаметр просвета (пустого пространства внутри) сосуда.
3. Средняя площадь внутреннего пространства сосуда.

4. Индекс Керногана - это соотношение толщины стенки сосуда к его диаметру.

5. Индекс апоптоза эндотелиоцитов - показатель, который указывает на количество клеток, проявляющих признаки апоптоза (программированная смерть), в отношении общего количества исследованных клеток.

Для того чтобы определить апоптоз в эндотелиальных клетках, использовалась специальная методика, называемая сегментацией ядерного материала при косвенной иммунофлюоресцентной микроскопии.

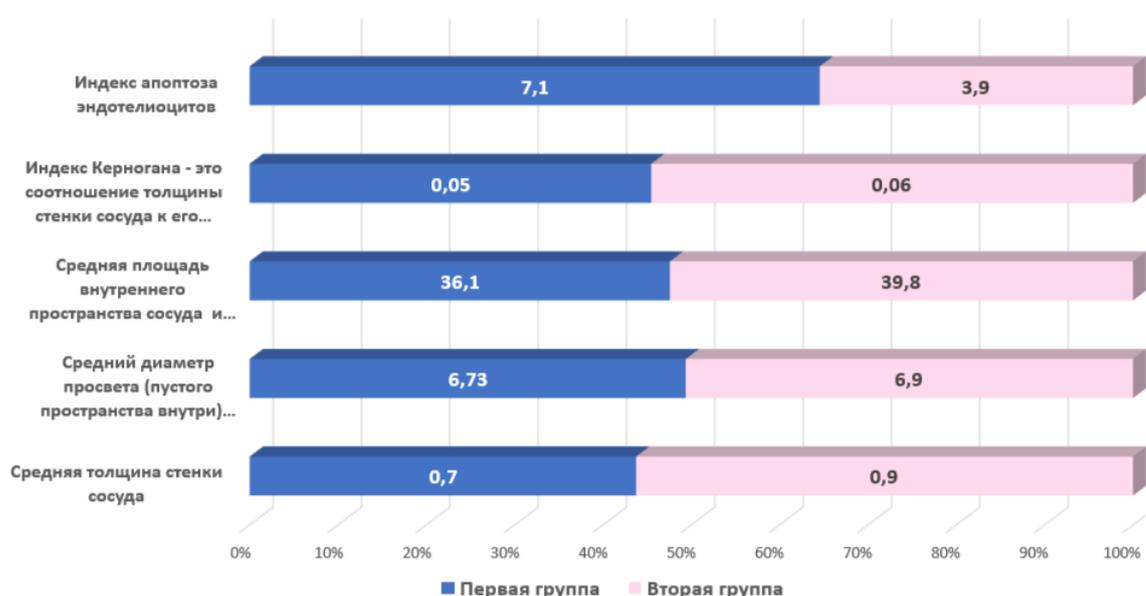
В нашем исследовании мы проанализировали состояние ткани плаценты у пациентов в группе женщин с ПР. Мы обнаружили, что частота некрозов ткани ворсин в препаратах составила 6,7% (6 человек). Кроме того, у 25 пациентов (27,8%) были выявлены кровоизлияния в строме третичных ворсин, а лейкоцитарная инфильтрация ворсин была обнаружена у 4 пациенток (4,4%). Дистрофия ворсин плаценты была диагностирована у 7 человек (7,8%), в то время как отек стромы ворсин плаценты был выявлен у 12 беременных (13,3%). Эти данные могут помочь лучше понять состояние ткани ворсин плаценты у пациентов и выделить группы риска для последующего мониторинга и лечения. Таким образом, мы можем проводить более эффективное лечение и снижать риски возможных осложнений у беременных.

В данном исследовании была проведена компьютерная морфометрия сосудов ворсин плаценты у каждой женщины.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основной 1 группе наиболее распространенная толщина стенки сосуда составляет 0,7 мкм, при этом диапазон колебания этого показателя от 0,48 до 0,99 мкм, а стандартное отклонение составило $\pm 0,12$ мкм. Среднее значение диаметра просвета сосуда составило 6,73 мкм, а диапазон колебания этого показателя составил от 5,76 до 6,42 мкм, со стандартным отклонением $\pm 0,38$ мкм.

Рисунок 5.9 Результаты морфометрии сосудов плаценты

Среднее значение площади просвета сосуда составило 36,1 мкм² в основной группе с диапазоном колебания от 22,97 до 51,68 мкм² и



стандартным отклонением $\pm 4,62$ мкм². Индекс Керогана сосудов плаценты в основной группе составил 0,05 с диапазоном колебания от 0,036 до 0,073 и стандартным отклонением $\pm 0,008$, а индекс апоптоза эндотелиоцитов в стенке сосудов ворсин плаценты составил 7,1%, при диапазоне колебания от 2,5 до 11,4% и стандартным отклонением $\pm 2,49\%$.

Мы обнаружили, что средняя толщина стенки сосуда во второй группе с ПР составляла 0,9 мкм, а диапазон колебаний данного параметра был в пределах от 1,25 до 0,67 мкм. Стандартное отклонение для этого показателя составило $\pm 0,12$ мкм, что указывает на высокую точность полученных данных. Эти результаты помогут лучше понять структуру сосудов хориона и выявить какие-либо отклонения от нормы.

При изучении второй группы женщин с ПР мы обнаружили, что средний

диаметр просвета сосудов составлял 6,9 мкм, а диапазон колебания был в пределах от 4,53 до 8,92 мкм. Стандартное отклонение этого показателя составило $\pm 0,93$ мкм. Средняя площадь просвета первичного капилляров плаценты составил 39,8 мкм², а диапазон колебания был в пределах от 16,59 до 63,84 мкм². Стандартное отклонение этого показателя составило $\pm 10,96$ мкм².

Индекс Керногана в контрольной группе составил 0,06, а диапазон его колебания был в пределах от 0,044 до 0,117. Стандартное отклонение этого показателя составило $\pm 0,017$.

Индекс апоптоза эндотелиоцитов составил 3,9%, а диапазон колебания этого показателя был в пределах от 2 до 5,7%. Стандартное отклонение этого показателя составило $\pm 1,49\%$.

Для изучения микроскопических препаратов ворсин плаценты было проведено исследование, которое позволило выявить важные отличия в исследуемых признаках между группами. В результате исследования были обнаружены некротические изменения в ворсинах плаценты с частотой, которая значительно превышала значение контрольной группы ($p < 0,0001$; $t = 8,76$).

Кроме того, дистрофия ворсин плаценты также встречалась чаще в основной группе, где гиперурекемия преобладала и была причиной ПР ($p < 0,0001$; $t = 7,24$). Другие исследуемые показатели также были выше в группе, где произошли преждевременные роды. Эти результаты могут свидетельствовать о наличии связи между наблюдаемыми изменениями в микроскопических препаратах и риском на преждевременные роды и косвенно подтверждают о роли гиперурекемии в процессе апоптоза клеток, которая и является во многом причиной наступления ПР.

Выводы по главе:

Таким образом, морфологические исследования показали, что развитие преждевременных родов сопровождаются нарушением созревания ворсин плаценты, ангиопатией, наличием ишемии, тромбоза межворсинчатых

пространств, признаками децидуита, хориоамнионита, интервиллезита, виллузита, флебита и артериит пуповины состояния.

ОСОБЕННОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Разработка и внедрение методов прогнозирования и предупреждения осложнений при преждевременных родах

При изучении данных проспективного исследования установлено, что первая беременность, повторные роды, невынашиваемость, наличие в анамнезе неразвивающейся беременности, медицинского аборта, воспалительных заболеваний половой системы и др. являются рисками преждевременных родов. При госпитализации пациенток с риском угрозы и преждевременных родов отмечены существенные изменения системы гомеостаза, нарушение маточно-плацентарной и фето-плацентарной гемодинамики.

Однако, для выявления настоящих факторов риска ПР определены активности важнейших компонентов системы гомеостаза, такими как наличие эндотоксикоза, активация перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, цитокиновая интенсификация, состояние реактивных белков организма, содержание продукта пуринового обмена, стабильность системы гемостаза.

Для демонстрации патогенетического механизма развития ПР мы разработали алгоритм, который можно будет использовать в научных исследованиях и теоретических занятиях образовательных учреждений для студентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПР

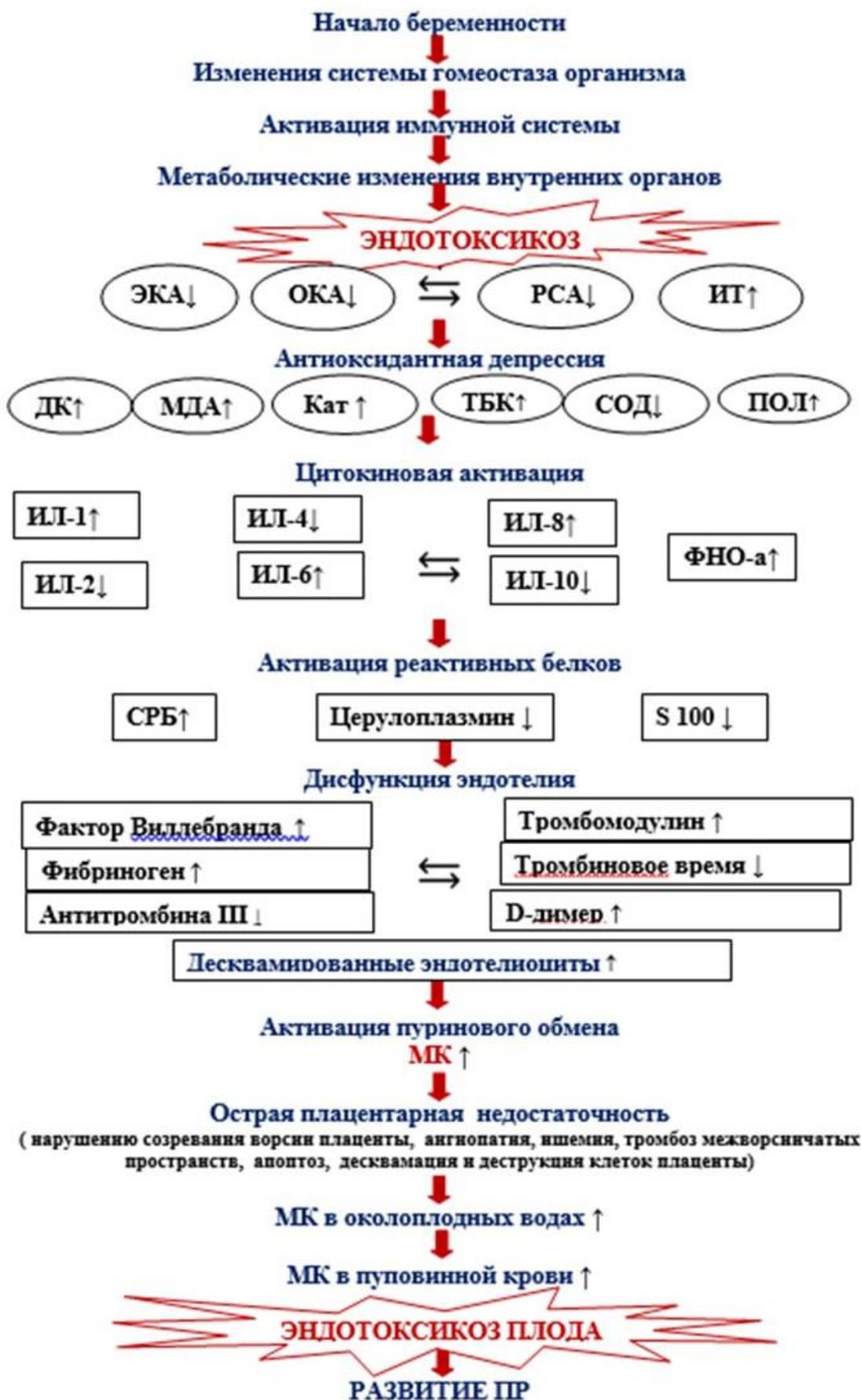


Рисунок 6.1. Предлагаемый патогенетический механизм ПР

Как видно из рисунка 6.1 патогенетически выявлено: после наступления беременности появляются изменения в системе гомеостаза организма, активируется иммунная система, появляются метаболические изменения внутренних органов который приводит к эндотоксикозу беременной женщины, этот процесс сопровождается антиоксидантной депрессией вызывая цитокиновую активность, активизируются реактивные белки организма приводит к дисфункции эндотелия, которая в свою очередь приводит к десквамированию эндотелиоцитов активируя пуриновый обмен приводя к плацентарной недостаточности (нарушению созревания ворсин плаценты, ангиопатии, ишемии, тромбозу межворсинчатых пространств, апоптозу, десквамации и деструкции клеток плаценты), и увеличению МК в околоплодных водах и пуповинной крови которая приводит к эндотоксикозу плода и ПР (рис.6.1).

Как показали результаты нашего исследования, изменения содержания мочевой кислоты в крови у беременных (без признаков преэклампсии и гипертензии) бывает за счет,

- защитного антиоксидантного механизма организма при наступлении беременности;
- активная деятельность функции плаценты (плацента является источником пуринов - за счет ее функционирования образуется мочевая кислота, микрочастицы трофобласта, высвобождаемые в кровоток повреждает плаценту приводит к дисфункции сосудов плаценты, которая в свою очередь приводит к НМПК, ФПН, воспалительный генез плацентарной ложи активирует цитокины;
- за счет обменных нарушений (избыточная масса тела);
- за счет нагрузки перфузии и воспалительных процессов почек;
- врожденная энзимопатии;
- бессимптомная форма гиперурикемии не ясной этиологии.

Авторы считают, что поскольку темпы внутриутробного роста плода замедляются к 20 нед до 1 мм/сут, то, возможно, важную роль в данном процессе играет повышенный уровень мочевой кислоты в крови матери. Это приводит к подавлению темпов роста, увеличению уровня мочевой кислоты у плода, уменьшению количества оксида азота эндотелиальных клеток, что сопровождается «эндотелиальной дисфункцией», и, следовательно, к угрозе прерывания беременности.

По данным литературы, патогенез ПР нельзя рассматривать лишь как изолированное поражение какого органа, как плацента, тесно не увязав характер местных изменений с общими нарушениями, возникающими при этом в организме [54, 89, 125, 147].

В настоящее время господствуют две точки зрения на связь этиологии и патогенеза ПР. Согласно одной из них, ПР – монопатогенетическое, но полиэтиологическое заболевание. Согласно другой, каждый этиологический фактор имеет характерный только для него патогенетический механизм [12, 79, 148].

Будучи полиэтиологическим заболеванием, ПР патогенетически обусловлены воздействием метаболических, сосудистых, нервнотрофических, токсико-аллергических, травматических факторов, которые приводят к повреждению внутренних органов [104, 178].

Согласно современным представлениям о патогенезе ПР причинами развития данной патологии являются две тесно взаимосвязанных группы повреждающих факторов: 1) нейрогуморальные (нарушение иннервации и метаболических функций внутренних органов); 2) токсические (присутствие экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы) [88, 97, 113, 141].

Активация системы гомеостаза у беременных сопровождается интоксикационным синдромом, который способствует декомпенсации детоксикационных систем организма и обуславливает частую гибель клеток. Эндотоксикоз характеризуется комплексом метаболических нарушений,

приводящих к расстройству функций основных систем жизнеобеспечения, и лежит в основе развития полиорганной недостаточности. Выраженность эндогенной интоксикации определяется содержанием в плазме крови общей и эффективной концентрации альбумина и по содержанию среднемолекулярных пептидов. Увеличение образования молекул средней массы оказывает негативное влияние на функционирование различных органов и систем и гомеостаз в целом, являясь одной из важнейших причин формирования синдрома полиорганной недостаточности [73, 97, 125, 146].

В это время на фоне усиленного кровообращения ускоряется процесс активации липолитических ферментов - фосфолипазы А и липазы. Обмен липидоводным считается одним из пусковых механизмов мембранодестабилизирующих процессов при ПР [35, 104, 133].

В последнее время в научной литературе широко обсуждается роль интерлейкинов (ИЛ) в патогенезе ПР. Они являются биорегуляторами воспалительно-некротического процесса и обуславливают основные патологические реакции, возникающие на ранних стадиях заболевания. Учитывая то, что под влиянием ИЛ-1 происходит интенсификация процессов ПОЛ, высказывается предположение о роли данного соединения в повышении риска формирования синдрома полиорганной недостаточности и определении степени тяжести РВП [44, 69, 117, 123].

При РВП микроциркуляторные изменения возникают на самых ранних стадиях заболевания, носят генерализованный характер, имеют определенную стадийность [59, 101, 134].

Нарушения макро- и микрогемодинамики при ПР протекают по типу «циркуляторного шока», сопровождаются значительными изменениями реологических свойств крови и сохраняются на всех этапах патологического процесса. В результате возникают очаги локальной ишемии и инициируется процесс клеточного аутолиза [26, 77, 109, 147].

По результатам проспективного исследования установлено, что вышеуказанные изменения регистрированы не только у беременных, но и у плодов.

В ранний срок преждевременных родов у беременных отмечаются эндогенная интоксикация (снижение ОКА, ЭКА, РСА, и увлечение ИТ), выраженная интенсификация процессов перекисного окисления липидов (возрастание ДК, МДА), снижение антиоксидантной защиты (уменьшение содержания СОД, Кат). Эти процессы способствуют прогрессированию беременности и ведут к интенсификации цитокиновой системы (увлечение IL-1,2,4,6,8,10, ФНО-а, систематизации воспалительного процесса (повышение СРБ, оксида азота, S-100, снижение церулоплазмينا), активации пуринового обмена (увлечение мочевой кислоты). В то же время регистрированы нарушение активности системы коагуляции (снижение АЧТВ), фибринолиза (увлечение фибриногена).

Более того, изменения системы гомеостаза были сопряжены со сроком ПР.

С уверенностью можно сказать, что МК является конечным и итоговым параметром патогенетического механизма ПР, который можно использовать в качестве предиктора прогнозирования и предупреждения осложнений при данной патологии. Это подтверждено значением корреляционного анализа (табл. 6.1).

Таблица 6.1.
Корреляционная зависимость МК с показателями системы гомеостаза при ПР у беременных

Показатель	МК		
	I – группа (n = 41)	II – группа (n = 42)	III – группа (n = 35)
ОКА	-0,955*	-0,969*	-0,799*
ИТ	0,942*	0,949*	0,692*
ДК	0,926*	0,939*	0,753*

МДА	0,938*	0,955*	0,311*
СОД	-0,957*	-0,981*	-0,544*
ИЛ1	0,880*	0,909*	0,772*
ИЛ 2	0,990*	0,999*	0,159*
ИЛ 4	0,925*	0,912*	0,643*
ИЛ 6	-0,909*	-0,898*	-0,681*
ИЛ 8	-0,881*	-0,933*	-0,697*
ИЛ 10	-0,681*	-0,943*	-0,797*
СРБ	0,731*	0,790*	0,322*
Оксид азота	0,862*	0,895*	0,862*
АЧТВ	-0,951*	-0,871*	-0,651*
Фибриноген	0,933*	0,833*	0,571*

*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Как видно из таблицы 6.1. корреляционный анализ подтверждает взаимосвязь МК с показателями системы гомеостаза, провосполительными цитокинами, реактивными белками.

Итак, по данным проспективного исследования доказанно, что маркер МК является специфическим показателем развития ПР, который можно использовать для прогнозирования и предупреждения осложнений данной патологии (рис. 6.2).



Рисунок 6.2. Совершенствованный алгоритм варианта диагностики, лечения, профилактики ПР

Разработка тактики ведения и лечения преждевременных родов

В настоящее время предложено множество схем комплексного лечения УПР. Но до настоящего времени нет предлагаемых комплексных схем лечения УПР при прогрессирующей интоксикацией и гиперурикемии.

В связи с этим мы предлагаем новый способ коррекции интоксикации, расстройства гомеостаза и гиперурикемии при УПР, спектр которых, как отмечено выше, чрезвычайно велик, учитывая во внимание его возможность корригировать расстройства в различных органах и системах.

После полного клинико-лабораторного обследования беременным с УПР второй группы была назначена традиционная сохраняющая беременность терапия. Беременным первой группы (основной) была рекомендовано применение к традиционной терапии предлагаемый нами курс лечения + препараты, **обладающие антиоксидантным эффектом и содержащий розмариновую кислоту** который уменьшает мочевую кислоту уже через 12 часов после приема по 1 таблетке 3 раза в день (в нашем исследовании мы применили Канефрон Н50) + **Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат** по 1 таблетке 2 раза в день (в нашем исследовании мы применили Сулодоксид 250 ЛЕ (липопротеинлипазных единиц)) (по показателям коагулограммы) и (подавляет пролиферацию гладких мышц сосудистой стенки, способствует восстановлению структуры и функции клеток эндотелия сосудов, нормализует реологические свойства крови), и **L-Аргинина L-Аспартат** по 5-10 мл x 3 раза в день (обладает антигипоксическим, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидантным, дезинтоксикационным действием, Оказывает

кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия) если имеется ФПН.

Была назначена диета (обильное питье), препараты йода 200 мг, препараты железа, Аскорбиновая кислота 0,1 г 3 раза в день 20 дней, Прогестерон 200 мг 2 раза в день до 36 недель беременности, Нифедипин 10 мг внутрь каждые 30 минут (максимальная разовая доза 40 мг). Затем — по 10 мг каждые 8 часов внутрь в течение не более 48 часов от начала терапии под контролем А/Д, Индометацин 100 мг по 1 св. x 1 раз в день 10 дней.

Анализ результатов проведенной терапии оценивалось 1-е, 4, 10-е сутки госпитализации лабораторными методами исследования.

Клиническое улучшения состояния в среднем отмечали 76% женщин обеих групп.

Однако, выявлено, что на фоне применения традиционного терапевтического курса во второй группе (1, 4, 10-е сутки госпитализации) параметры гомеостаза оставались абнормальными.

На против, применение комплексной терапии у беременных первой группы с УПР дополнительно с традиционной терапией позволило на ранних сроках: уменьшить выраженность эндогенной интоксикации, активность липопереокисления, улучшить состояние иммунной активности, восстановить гемостаз крови, фибринолитическую систему и гиперурикемию (табл. 6.2).

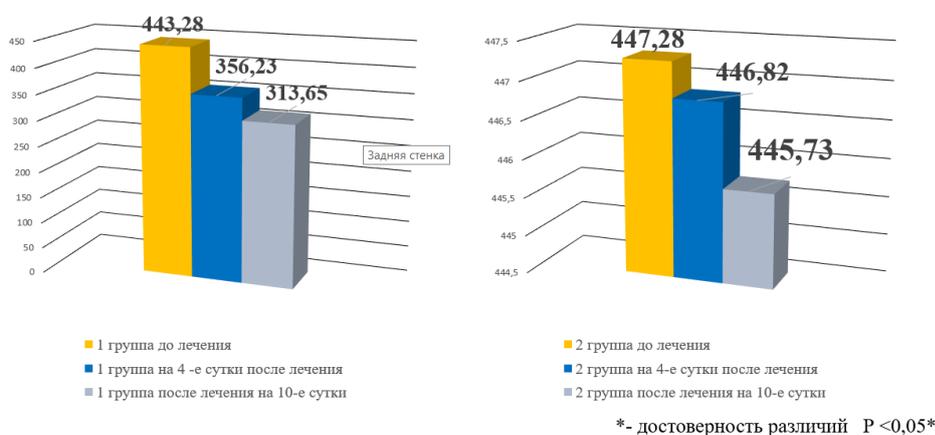


Рисунок 6.3. Динамика снижения количества мочевой кислоты в группах до и после проведенной терапии

Как видно из рисунка 6.3 после проведенной комплексной терапии отмечено достоверное снижение мочевой кислоты в плазме крови на 4-е и 10 – е сутки.

Таблица 6.2.

Сравнительная характеристика основных биохимических показателей в зависимости от дня лечения ПР

Показатель	Группы исследования	Срок наблюдения, сут			P1	P2
		1-е	4-е	10-е		
ИТ (%)	I	0,54±0,012	0,49±0,09	0,45±0,05	>0,5	<0,05
	II	0,5±0,011	0,51±0,07	0,52±0,04	>0,5	>0,2
	III	0,39±0,06				
ОКА, МЕ/мл	I	27,2±6,2	35,4±5,8	37,1±4,9	>0,2	>0,2
	II	30,5 ±5,4	31,1±3,8	29,5±3,2	>0,2	>0,1
	III	38,5±5,3				
ДК мкмоль/л,	I	31,2±0,012	28,1±0,09	22,53±0,04	<0,05	<0,001
	II	33,1±0,011	33,55±0,08	34,47±0,03	<0,01	<0,001
	III	20,2±0,09				
СОД, МЕ/1 мг белка	I	3,46±0,33	4,4±0,41	5,1±0,45	<0,05	<0,001
	II	3,31±0,26	3,7±0,34	3,1±0,42	<0,001	<0,001
	III	6,34±0,58				
ИЛ1, пг/мл	I	3,31±0,23	2,8±0,19	2,6±0,15	<0,001	<0,001
	II	4,45±0,17	4,5±0,14	4,6±0,11	<0,001	<0,001
	III	2,15±0,18				
МК, мкмоль/л	I	443,93±28,6	356,23±27,4	313,26±17,29	<0,05	<0,001
	II	447,28±27,18	446,82±27,3	445,73±27,4	<0,001	<0,001
	III	332±13,				
СРБ, мг/л	I	5,87±0,54	4,5±0,4	3,8±0,36	>0,5	>0,1
	II	5,15±0,41	5,31±0,39	5,61±0,22	>0,05	<0,001
	III	3,4±0,23				

Оксид азота, ppb	I	89,5±9,6	70,4±8,8	61,7±7,4	>0,5	>0,1
	II	86,1±8,7	85,9±10,9	89,4±8,7	>0,1	<0,05
	III	36,4±5,3				
АЧТВ, сек	I	28,1±1,45	24,1±1,68	25,4±1,95	>0,2	<0,05
	II	32,3±1,74	30,8±1,93	31,1±2,03	>0,05	<0,01
	III	26,5±1,94				
Фибриноген, г/л	I	4,59±0,53	4,1±0,41	3,32±0,36	>0,5	>0,5
	II	4,48±0,44	4,62±0,21	4,78±0,12	>0,2	>0,1
	III	3,64±0,11				
S -100 белок мг/дл	I	8,8±0,53	15,5±0,64	31,6±0,71	<0,01	<0,001
	II	7,9±0,47	7,5±0,87	8,4±0,91	<0,01	<0,001
	III	40,9±2,04				

Примечание: P1 – достоверность различий на 4 и 1-е сутки, P2 – достоверность различий на 10 и 1-е сутки

Комплекс лечебных мероприятий при УПР в основной группе позволил достоверно снизить интенсивность показателей эндотоксикоза – в плазме крови после начало терапии, чему свидетельствуют показатели приведенные в таблице 6.2. ИТ на 4-е сутки после начало терапии улучшился на 13,2%, на 10-е сутки на 20%. ОКА на 4-е сутки был улучшен на 23,2% и на 10-е сутки на 26,7 % ($p<0,05$).

В 4-е сутки динамического наблюдения отмечено уменьшение количества диеновых конъюгатов 11,03 % и к 10 суткам на 38,5% от начального показателя ($p<0,05$).

Применение комплексной терапии быстро восстановило активность антиоксидантов системы. Концентрация СОД была повышена на 4 и 10-е сутки на 27,17 и 47,4% ($p<0,05$). К последним суткам СОД соответствовала контрольной группе.

Важно отметить, что комплексная терапия беременных с ПР позволила восстановить активность иммунной системы. Значимое улучшения ИЛ1 наблюдалось на 18,21 % на 4-е и 27,31% на 10-е сутки ($p<0,05$).

Использование комплексной терапии у беременных и УПР позволило достоверно снизить интенсивность процессов липопереоисления в плазме крови несмотря на продолжительность патологии.

При изучении показателей метаболических процессов выявлено, что комплексная терапия снизила их нарушения к 10-м суткам исследования.

Мочевая кислота была снижена 24,6% на 4-е сутки и 37,3% на 10 е сутки.

СРБ и оксид азота улучшились на 4-е сутки 30,4% и 27,1% и на 10 е сутки 54,5% и 45,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка показателей гемостаза при ПР на фоне комплексной терапии выявила, что в первые четверо суток наблюдения регистрировались повышенная активность коагуляции и угнетение фибринолитического компонента системы гемостаза. Содержание фибриногена на 4-е сутки снизился 12, 0% и на 10- е сутки на 38,3 %.

Использование комплексной терапии при ПР вело к восстановлению состояния внутриутробной гипоксии плода. В тоже время результат S -100 белка на фоне комплексного лечения повысился на 4-е сутки на 43% и на 10 -е сутки на 72,2 % по сравнению группой сравнения которые получали традиционную терапию($p < 0,05$).

В то же время, в группе с комплексным видом терапии количество осложнений таких как, гипоксии плода при рождении, послеродовые осложнения и др. встречались реже чем во второй группе.

Следует отметить, что включение комплексной терапии на ранних сроках УПР позволяет подавлять интоксикацию и активность перекисного окисления липидов, восстановить антиоксидантную защиту, иммунитет, стабилизировать метаболические процессы.

Исходы беременности и родов среди обследованных групп

Анализ исхода родов среди исследуемых групп: все роды исследуемых групп независимо от вида родоразрешения протекали без особенностей.

После проведенной комплексной и традиционной терапии мы провели сравнительный анализ, выявили и сопоставили встречаемость ПР родов среди 2-х групп.

Таблица 6.3.

Результаты исхода родов среди обследованных групп.

	I группа (n=155)	II группа (n=157)
Преждевременные роды	21,2% (33)	33,1% (52)
Экстремально ранние ПР (22-27 недель 6 дней)	3% (1)	9,6 % (5)
Очень ранние ПР (28-30 недель 6 дней)	15,1% (5)	17,3% (9)
Ранние ПР (31-33 недель 6 дней) –	33,3% (11)	32,6% (17)
Поздние ПР (34-36 недель 6 дней)	48,4 (16)	40,3 (21)
Срочные роды	122 (78,7%)	105 (66,9%)
Роды ч/з естественные родовые пути.	139 (89,7%)	132 (84%)
Роды путем операции кесарево сечения	16 (10,3%)	25 (16%)

- достоверность различий $P < 0,05^$

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди исследуемых групп, ПР чаще наблюдались во второй группе у женщин которые получали традиционную терапию в 33,1 % случаев, тогда как в основной группе ПР наблюдались 21,2% случаев, что доказывает эффективность комплексной терапии и показывает снижение количество ПР на 11,9 %.

В I группе срочные роды составили 78,7% (122) случаев, а во II группе 66,9 % (105).

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди всех исследуемых групп, роды заканчивались чаще через естественные родовые пути в 89,7% в первой группе и 84% во второй.

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди

всех исследуемых групп, роды заканчивались чаще через естественные родовые пути в 89,7% в первой группе и 84% во второй. Путем операции кесарево сечения родоразрешились с первой группы 10,3% со второй группы 16 % случаях.

В группах ПР, осложненных ПРПО была отмечена более высокая частота эпизиотомии, однако статистически значимых различий по сравнению СР выявлено не было. Осложнения третьего периода родов встречались чаще в группе ПР. (таб.6.4.).

Таблица 6.4.

Особенности родового акта у обследованных пациенток (n, %)

Нозологическая форма	Группа 1 (n=139)	Группа 2 (n=132)	Группа 3 (n=40)	p value
Эпизиотомия	18,6%	23,4%	11,5%	p1=0,0643 p2=0,1811
Ручное обследование полости матки	9,3%	6,3%	3,8%	p1=0,5881 p2=0,0507
Кровопотеря во время родов(мл)	201 ± 88,4	196 ± 76,2	187 ± 28,2	p1=0,1921 p2=0,6272
Травмы при родах (разрыв ш\м, влагалища, промежности)	12,8%	15%	2%	p1=0,1881 * p2=0,1507 *

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

- достоверность различий P <0,05

Так, ручное обследование стенок полости матки и удаление остатков плацентарной ткани в связи с дефектом последа было проведено в первой группе в 9,3%, во второй 6,3% по группам соответственно. Объем кровопотери статистически значимо не различался среди женщин всех групп и составлял: в 1 группе 201±88 мл, во 2 – 196±76 мл, в 3 – 187±28,2 мл. Не было отмечено ни одного случая патологической кровопотери и послеродового кровотечения. При анализе послеродового периода достоверно чаще была выявлена анемия среди групп обследования. Эндометрит был диагностирован лишь в 2,3% группе 1 и 2,1% в группе 2. Учитывая, что одним из критериев исключения в исследование являлось

родоразрешение путем операции кесарева сечения, в проведенном исследовании многие женщины были родоразрешены через естественные родовые пути. Операция кесарева сечения была произведена только при экстренных состояниях матери и плода в 10,3% и 16 % случаях (рис.6.4.).



Рисунок 6.4. Показания для операции кесарева сечения

Показанием к операции к/с явились: неубедительное состояния плода, плацентарная недостаточность, хориоамнионит и др. Все операции протекали без особых осложнений. После операции все получали традиционную профилактическую терапию.

Перинатальные исходы преждевременных родов.

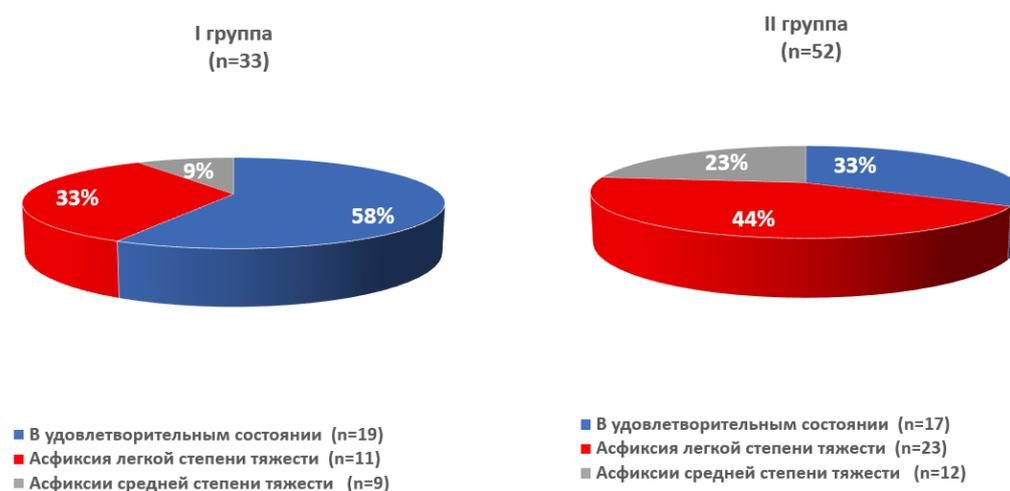
Анализ продолжительности течения родов через естественные родовые пути показал, что, в исследовании имели место быстрые роды до 2 часов.

Новорожденные после родов были осмотрены и реанимированы при необходимых обстоятельствах.

Из родившихся 352 новорожденных, 85 били в недоношенном сроке. Из них 21,2 % недоношенных новорожденных с первой и 33,1 % со второй группы (от числа 352 рожениц).

От числа ПР (n=85) в первой группе (n=33) 38,8%, во второй группе (n=52) 61,17% случаев.

Сразу после родов состояния недоношенных новорожденных оценивали по шкале Сильвермана. Анализ оценки состояния недоношенных новорожденных при рождении в 1 и 2 ой группы был равен $5 \pm 2,1$ и $5 \pm 1,5$ баллов на 1-ой минуте и $6 \pm 1,8$, / $6 \pm 2,9$ баллов на 5-ой минуте соответственно, тогда как среди новорожденных, рожденных своевременно, оценка по шкале



Апгар составляла: на первой минуте $7,8 \pm 0,20$ баллов, а на пятой минуте – $8,8 \pm 0,9$ баллов (рис.6.5).

Рисунок 6.5. Перинатальные исходы преждевременных родов

В удовлетворительном состоянии родились 57,6 % недоношенных новорожденных I в группе, и 32,6% во II группе, в состоянии асфиксии легкой степени тяжести -33,3 % в I и 44,2 % во II - группе соответственно, в асфиксии средней степени тяжести 9% в первой группе и 23% случаев во второй группе. Новорожденные, родившиеся с различной степенью гипотрофии, соответствовали предполагаемой эхографически степени СОРП.

При изучении массо-ростовых показателей новорожденных было установлено, что масса тела недоношенных новорожденных варьировала от 500 г до 2500 г и составила в 1 группе 1861 ± 737 г, во 2 – 1811 ± 693 . В 3 группе все новорожденные имели средний вес 3367 ± 351 г. Средняя длина новорожденных составила $41,0 \pm 5,0$ см в первой, $40,0 \pm 6,0$ см во второй, и $52 \pm 2,3$ см. в группе женщин с физиологическим течением беременности.

Перевод на второй этап выхаживания потребовался 6-м новорожденным от матерей с гиперурикемией, в то время как 100% новорожденных от матерей с нормальными показателями МК были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

В исследовании в 2,7% (2) случаях от общего числа ПР наблюдалась неонатальная смертность во второй группе, причиной которой явились генерализованные внутриутробные инфекции, неонатальный сепсис и острая гипоксия.

У всех новорожденных сразу после родов забирали кровь (из материнской части пуповины) для определения количества МК и S-100 белка. Результаты исследования показали достоверное увеличение МК и S-100 белка в пуповинной крови и в околоплодных водах у НН чаще второй группы.

Таким образом, гиперурикемия и снижение S-100 белка является прогностически ценным предиктором развития ПР, фетоплацентарной недостаточности, СОРП и гипоксии плода.

Разработка алгоритма диагностики, прогнозирования и ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов

На основании данных, полученных по ходу исследования, разработан алгоритм диагностики, прогнозирования и ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов (рис. 6.6).

При поступлении беременной с риском преждевременных родов необходимо проводить комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Однако, учет клинических данных остается недостаточным для диагностике, прогнозирования и определения

тактики ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов.

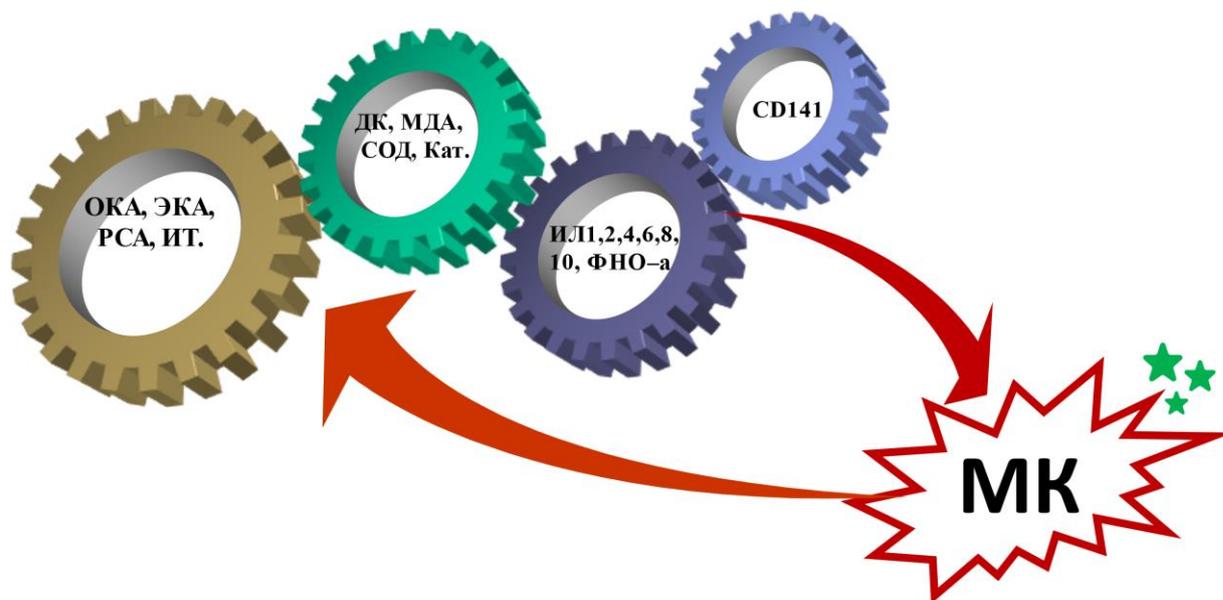
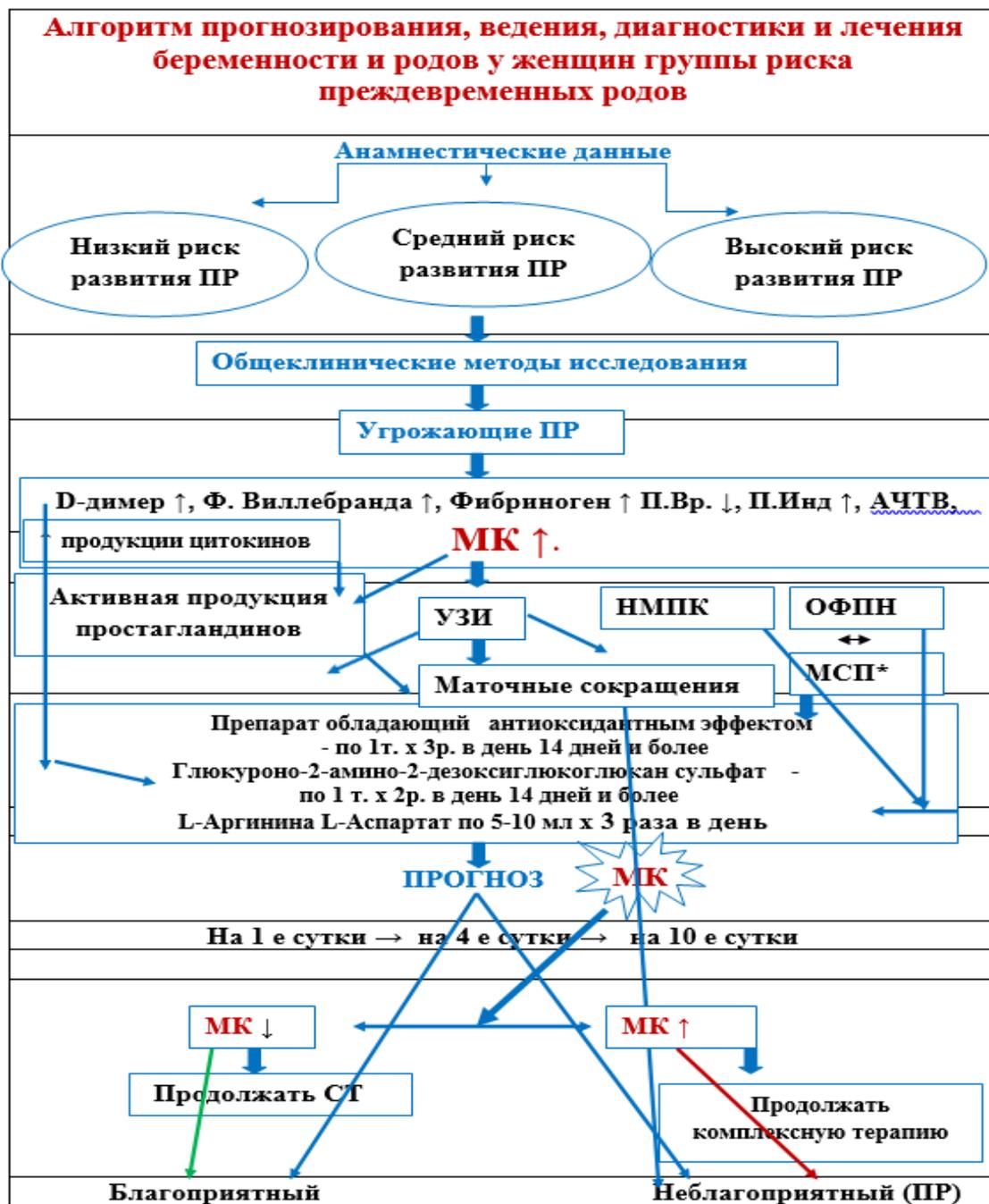


Рисунок 6.6. Патогенетические компоненты ПР при гиперурикемии.

При этом, результатами исследований показано, что определение патогенетических параметров, как ОКА, ЭКА, РСА, ИТ, ДК, МДА, СОД, Кат, ИЛ, CD141, D-димер, можно достоверно использовать в диагностике и прогнозировании риска преждевременных родов. Однако, эти параметры имеют ряд особенностей: техническая сложность, дорогая стоимость, длительность проведения.

Предлагаем использовать мочевую кислоту как предиктор диагностики и прогнозирования беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов, поскольку он является одним из основных звеньев патогенеза ПР.

Независимо от прогноза беременности в терапию необходимо включить дополнительные препараты, обладающие антиоксидантным эффектом и содержащий розмариновую кислоту, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат и L-Аргинина L-Аспартат оказывающие влияние на разные компоненты системы гомеостаза и антиоксидантной системы.



- Предлагаемый нами алгоритм поможет врачам акушер гинекологам прогнозировать, диагностировать и правильно лечить женщин с УПР сопровождающихся гиперурекемией.
- После поставленного диагноза УПР врач сможет выявить степень риска развития ПР используя анамнестические данные. После необходимо провести обще-клинические методы исследования, обращая внимание на гиперурекемию и свёртывающую систему.

- ✚ Следующий этап алгоритма лабораторно-инструментальный.
- ✚ Если обнаружена гиперурекемия, активация свертывающей системы, фетоплацентраная недостаточность и гипертонус матки вызванная активацией продукцией простагландинов за счёт активности цитокинов, предлагается дополнить традиционную терапию назначая препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат и L- аргенина аспартата.
- ✚ После проведения предлагаемого нами курса терапии нужно повторно оценить состояние эндотоксикоза с помощью исследования мочевой кислоты, активности свертывающей системы и УЗИ диагностики. Если уровень мочевой кислоты в пределах нормы, то терапию можно остановить и оценить прогноз как благоприятный. Если же показатели остаются высокими необходимо продолжать терапию под контролем коагулограммы, оценивая прогноз как неблагоприятный.
- ✚ Для оценки эндотоксикоза у плода после рождения нужно определить количество мочевой кислоты в околоплодных водах и в пуповинной крови, если мочевая кислота в пределах нормы, то надо вести новорожденного согласно традициям, если мочевая кислота увеличена в околоплодных водах и пуповинной крови то нужно определить уровень S-100 белка в крови. Если S-100 белок понижен, то нужно считать данное состояние как эндотоксикоз плода и дополнить традиционную терапию с дезинтоксикационной терапией.

Выявления эндотоксикоза у недоношенных детей позволит в будущем разработать и внедрить способы лечебных и профилактических мероприятий.

Выводы по главе:

Своевременная госпитализация, выявление факторов риска, оценка состояния беременной женщины, своевременная диагностика и оценка лабораторных показателей, правильно назначенная терапия, несомненно может повлиять на исход беременности как для матери так и для плода,

уменьшая осложнения, которые могут возникнуть не только во время родов но и в раннем и позднем неонатальном периоде.

Предлагаемая терапия оказывающая влияние на разные компоненты системы гомеостаза и гиперурикемию позволила уменьшить возникновение преждевременных родов на 11,9 % случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Преждевременные роды являются не только медицинской, но и социально значимой проблемой. Актуальность проблемы преждевременных родов не вызывает сомнения у учёных всего мира прежде всего из-за существенного вклада в показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2018г.), частота преждевременных родов в различных странах не одинакова, варьирует от 5 до 18%. Факторы риска данного осложнения многообразны, в литературе описаны генетические, социально-демографические, анамнестические, а также влияние неблагоприятных факторов среды в течение настоящей беременности [24, 36, 157]. Однако стоит отметить, что для каждого отдельного государства наибольшее значение приобретают «свои» конкретные факторы риска. Так, для стран Юго-Восточной Азии и Африки к Югу от Сахары, где происходит около 60% преждевременных родов от общемирового числа, существенными являются общие инфекционные заболевания на фоне неполноценного питания и дефицита массы тела, юного возраста беременных. В странах с высоким уровнем дохода (Северная Европа, Австралия, Великобритания), где показатели досрочных родоразрешений наименьшие в мире, на первое место выходят экстрагенитальные заболевания, что связано с повышением возраста женщин, реализующих репродуктивную функцию. Кроме того, в экономически развитых странах весомым является вклад вспомогательных репродуктивных технологий. То есть высокий уровень дохода государства не всегда приводит к низким показателям преждевременных родов, ярким примером тому служат Соединённые Штаты Америки, они входят в «десятку» стран с наиболее высоким уровнем преждевременных родов.

Таким образом, поиск наиболее значимых факторов риска является необходимой задачей для каждого государства в отдельности [123, 142, 176]. Вполне возможен и тот факт, что для каждого региона страны эти данные будут различными [89, 126, 166].

По данным всемирной организации здравоохранения, ПР увеличивают перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, и в 40 -70% случаев являются причиной гибели новорождённых.

Результаты исследований, проведённых к настоящему времени в мировом масштабе, показали, что ПР остаются важнейшей проблемой акушерства и гинекологии. Большое внимание учёных уделяется изучению патогенеза развития преждевременных родов, на основании которого можно было бы более эффективно и успешно проводить профилактические мероприятия (Болотских В.М.,2019)

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG, 2020) указывает на следующие факторы риска, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившихся преждевременно с преждевременного излития околоплодных вод; воспалительные заболевания половых органов матери и интра-амниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; некоторые заболевания матери; травмы.

Важный аспект в решении проблемы ПР и их предупреждения — выявление неспецифических закономерных реакций организма, инициирующих прерывание беременности. Ведущим патогенетическим фактором различных патологических процессов в организме является усиление генерации активных форм кислорода (АФК) в результате дисбаланса про- и антиоксидантных систем и развития окислительного (оксидантный) стресса [11, 77, 80.].

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) развивается при всех патологических состояниях, связанных с блокадой детоксикационных систем организма [2,5.]. Наиболее информативным маркером СЭИ считается содержание веществ средней молекулярной массы (СММ), в состав которых входят продукты катаболизма нуклеотидов, белков, олигосахаров, производные глюкуроновых кислот, и олигопептидов (ОП), молекулярная масса которых не превышает 10 кД [6]. Накопление веществ СММ не только является маркером эндоинтоксикации, но, в дальнейшем, они усугубляют течение патологического процесса в силу высокой биологической активности. Считается, что вещества СММ оказывают непосредственное токсическое влияние на плод, вызывая полиорганные нарушения разного характера. Важным патофизиологическим механизмом развития эндотоксикоза является активация процессов ПОЛ [1]. В литературе мы не встретили данных о взаимосвязи процессов перекисного окисления липидов в плаценте женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами, и формированием в ней синдрома эндогенной интоксикации.

По данным литературы, около 40 % случаев ПР обусловлены инфекционными факторами [7,8,10]. К ведущему патогенетическому механизму в таких случаях относят развитие неспецифического системного воспалительного ответа (СВО) организма на инфекционные агенты. При синдроме СВО локальное повреждение тканей в зоне инокуляции патогенов вызывает совокупность системных реакций. Этот процесс ассоциирован с дисфункцией врожденного и приобретенного иммунитетов и проявляется нарушением соотношения противовоспалительных цитокинов. В настоящее время очень активно изучается роль цитокинов в развитии преждевременных родов [11]. Так, имеются сведения о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о возможном риске ПР [12]. Данные о состоянии локального иммунного статуса позволяют уточнять молекулярно-биологические аспекты развития различных вариантов ПР.

Также достаточно глубоко исследуются патогенетические причины развития преждевременных родов, но несмотря на это проблема ПР остается социальной проблемой всего мира. В связи с этим остается актуальным вопрос более точного дополнительных патогенетических механизмов развития преждевременных родов, основанных на доступных и объективных показателях. Все вышеизложенное определяет необходимость и актуальность данного научного исследования.

Отдельно стоит остановиться на проблеме срока преждевременных родов. Не вызывает сомнений, что чем меньше срок гестации, тем хуже прогноз для новорождённого. Именно поэтому ранние преждевременные роды выделены в особую группу. Выделение факторов риска, способствующих прерыванию беременности в сроках 22-27,6 недель, имеет значение для их прогнозирования, а значит, снижения смертности и инвалидности у детей.

В нашем исследовании мы попытались определить не только предикторы преждевременных родов, но и обстоятельства, от которых зависит их исход.

Теперь перейдём к результатам проведённого нами исследования. Работа была выполнена в период с 2020 по 2023 гг.

Исследование проводилось в филиале центра РСНПМЦЗМИР г. Самарканда.

Анализ, обработка и расчет данных выполнены в отделении патологии беременных в филиале центра РСНПМЦЗМИР.

Целью нашего исследования явилась улучшение результатов лечения угрожающих преждевременных родов путем разработки новых методов прогнозирования и оптимизации лечебно- профилактических мероприятий.

Для реализации поставленных задач нами было проведено одноэтапное исследование.

Было проведено проспективное исследование. В нём приняли участие 352 женщин, которые были разделены на 3 группы. I (n=155) –

основная группа беременные с УПР, II (n=157) – группа контроля беременные с УПР, III группа – (n=40) – женщин с нормальным физиологическим течением беременности и родов, родоразрешенные в срок. В основных 2 х группах все женщины были с гиперурикемией.

Лабораторное обследование включало определение эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты, провоспалительных цитокинов, реактивных белков, определение церулоплазмينا, определение содержания белка S-100, оксида азота, эндотелиальной дисфункции, исследование мочевой кислоты, морфологическое исследования плаценты, статистический анализ.

Перспективное исследование:

Для определения одной из причин звеньев патогенеза ПР мы изучили 352 беременных с угрожающими ПР в гестационном возрасте 22-34 недель. Пациентки были включены в исследование по мере обращаемости и госпитализированы в отделение патологии беременных.

Были проанализированы такие данные, как: исходная клиническая характеристика, особенности течения беременности, клинико-лабораторные методы обследования. В соответствии с разработанными критериями включения в исследование.

Возраст женщин варьировал от 19 до 38-х лет. Самый юный возраст при наступлении преждевременных родов - 18 лет, и более поздний- в 38 года, в среднем составляя, $27 \pm 2,9$ во всех группах.

Средний рост составил – в I группе $164,5 \pm 6,8$ см, во II-й группе $165,4 \pm 5,9$ см, в группе контроля $167,2 \pm 7,6$ см.

Масса тела – в I группе $71,2 \pm 11,5$ кг, во II-й группе $68,8 \pm 10,2$ кг и в группе контроля составил $63,4 \pm 5,8$ кг. Индекс массы тела – в I группе $26,8 \pm 3,98$ кг/м², во II-й группе $25,1 \pm 6,2$ кг/м² и в группе контроля составил $22,6 \pm 2,98$ кг/м².

При анализе место жительства преобладали городские жительницы. Социальному положению обследованных: студентки — 18,2 %, работающие –

40,3 %, домохозяйки –41,5%.

Сбора анамнеза мы проводили с помощью разработанной «Прогностической матрицы для выявления факторов риска» (ЭВМ программа : 13.03.2022 г. (Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан № DGU 2022 1122)) (рис. 4.3).

Известно, что репродуктивное и соматическое здоровье женщины зависит от нормального функционирования менструального цикла. Сравнительный анализ характера менструальной функции не выявил статистически значимых различий по периоду становления, продолжительности менструации, а также длительности менструального цикла между исследуемыми группами.

Однако, следует отметить, что для женщин, родивших своевременно, статистически чаще встречался умеренный характер менструального кровотечения, тогда как для групп 1 и 2 статистически значимо встречался обильный характер менструального кровотечения.

При изучении особенностей гинекологического анамнеза оказалось, что все нозологии распределены примерно с равной частотой во всех группах без статистически значимых различий между исследуемыми группами сальпингофорит встречался 12,9 % в первой и 28 % во второй группе, эндометрит 25,8 % и 48,4 % во второй группе. Эктопия шейки матки 9,7 % в первой 15,2% во второй группе.

При изучении паритета согласно критериям включения все женщины были в основном повторнородящими. Частота преждевременных родов в среднем первой группе составил 25,9 %, а во второй группе 26,8 % случаев.

Частота индуцированных родов составила 20 % в первой группе, 49 % – во второй и 12,5 % в третьей группе, спонтанных – 70 % в первой, 51 % во второй и 7,5 % соответственно.

Первобеременные в первой группе составили 12,9 %, повторнородящие женщины в первой группе 88,3 % и во второй группе составили 100 %.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что невынашивание беременности составило 21,9 % и 27,3 % наблюдений соответственно. Преждевременные роды в анамнезе были у 37,4% в первой и 43,9% во второй группе.

Количество аборт в первой группе наблюдалось до 43,2 %, во второй 50,4% случаев, из них неразвивающаяся беременность – 20,6% и 41,2%,

самопроизвольный выкидыш 22,5 % и 58,7 % случаев.

Гипертензивные состояния - 51 (32,9 %) и 69 (43,9 %), внутриматочные манипуляции 10% и 17,8% соответственно.

Итак, отмечено, что факторами высокого риска угрозы прерывания беременности и преждевременных родов являются первая беременность, первые роды, невынашивание беременности в анамнезе, разного рода прерывания беременности (самопроизвольные, медицинские), воспалительные заболевания. Они могут негативно влиять на течение беременности.

При проведении анализа сопутствующих заболеваний было обнаружено, что железодефицитная анемия (ЖДА), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей достоверно чаще диагностировались у женщин исследуемых групп.

Из данных УЗИ в рамках исследования при абдоминальной эхографии анализированы такие параметры как, тонус матки, количество околоплодных вод, состояние плаценты, длину шейки матки (ДШМ) в мм, и состояние плода. Для выявления изменений шейки матки с использованием УЗИ необходимо учитывать ее норму.

Из данных УЗИ в рамках исследования при абдоминальной эхографии анализированы такие параметры как, тонус матки, количество околоплодных вод, состояние плаценты, гемодинамику и состояние плода.

Для анализа 352 беременных были разделены на 2 группы. Первая основная 312 беременных с УПР и вторая контрольная 40 беременных женщин с физиологическим течением беременности.

В основной группе тонус матки наблюдался в 99 %, СОРП наблюдалась в 27,8 %, увеличение толщины плаценты – 26,2 %, расширение межворсинчатого пространства – у 84,9% и раннее старение плаценты – в 58,0 % случаев, что не посредственно является информативным для диагностики, тактики профилактических мер и лечения.

Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» в группах были велики. В основной группе I Б ст. встречались до 42,9 %, I А – 23,3 % случаев, II ст. - в 18,5 % случаев.

Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», определяемые при доплерометрии, в конечном счёте приводят к СОРП.

Что касается нарушений фето-плацентарной гемодинамики, то сравнение групп также продемонстрировало существование статистически значимых отличий между пациентками в сроке с 22-27 недель 6 дней и 28-30 недель 6 дней ($p=0,037^*$), а также между 22-27 недель 6 дней и 37-41 неделя 6

($p=0,019^*$).

Развитие плаценты происходит поэтапно. При недостаточности маточно-плацентарного кровообращения в ответ на умеренную гипоксию в плаценте наблюдается избыточная пролиферация сосудов, то есть формируется компенсаторный ангиоматоз, способствующий компенсации плацентарной недостаточности. При тяжёлой гипоксии в плаценте нарушается развитие ворсинчатого дерева, вслед за маточно-плацентарной недостаточностью развивается фето-плацентарная [98, 142]. Начиная со второго триместра, при доплерометрии можно обнаружить нарушение фето-плацентарной гемодинамики. Критические нарушения плодово-плацентарной гемодинамики рассматривают в качестве показаний для индукции родов. В нашем исследовании наибольшая частота встречаемости указанных нарушений отмечена в группе ранних преждевременных родов. Что закономерно, так как в этой же группе была обнаружена максимальная частота расстройств маточно-плацентарной гемодинамики, а описанные доплерометрические особенности являются последовательными этапами развития плацентарной недостаточности.

Наиболее тяжёлой формой фето-плацентарной недостаточности, свидетельствующей об истощении компенсаторных возможностей плаценты, является задержка роста плода [33, 92, 173]. Данное состояние может служить показанием для индукции родов для предотвращения внутриутробной гибели плода. По нашим данным, статистически значимые различия у пациенток преждевременными родами.

Изучая роль плаценты в реализации преждевременных родов, были рассмотрены результаты патоморфологических исследований последов в изучаемой когорте. Среди морфологических изменений были выявлены патологическая незрелость ворсин, расстройства кровообращения. Нарушение созревания ворсинчатого дерева возникает в результате гипоксии и характеризуется снижением диффузионной поверхности ворсин, то есть строения плаценты не соответствует потребностям фето-плацентарного

комплекса. В нашем исследовании патологическая незрелость была представлена диссоциированным нарушением созревания ворсин, облитерационной ангиопатией, хорангиоматозом. Диссоциированное нарушение созревания ворсин имело место во всех группах преждевременных родов с наибольшей частотой встречаемости в группах сверхранных и ранних родов. Облитерационная ангиопатия была зафиксирована более чем в 50% случаев при преждевременных родах до 34 недель. Что касается хорангиоматоза, то он был отмечен только при сверхранных родах. Все описанные состояния являются морфологическим отражением плацентарной недостаточности [15, 49, 66].

Признаки расстройств кровообращения в плаценте обнаруживались более, чем в половине случаев всех преждевременных родов, при ранних составили 95%, отличия от срочных родов были статистически значимыми $P (<0,05^*)$. Можно предположить, что истощение возможностей плаценты в обеспечении потребностей плода приводит к досрочному родоразрешению.

В нашем исследовании отмечена высокая частота гистологически подтвержденного хориоамнионита в группе с ПР. Вероятно, лейкоцитарная инфильтрация связана не с влиянием инфекции, а с выбросом провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), гормонов стресса, необходимых для нормального течения последового и раннего послеродового периода – отделение плаценты, защита плацентарной площадки от внедрения микроорганизмов [13, 59, 164].

При оценке частоты децидуита в исследуемых группах оказалось, что статистически значимо чаще он определялся в группе ранних ПР (81,7%) по сравнению с группами поздних родов.

Изучая признаки гематогенного инфицирования, необходимо остановиться на воспалении ворсин плаценты. По данным нашего исследования, виллузит имел место только при преждевременных родах. Наибольшая частота обнаружена в группе ПР (выше 50,0 %).

Гематогенное повреждение сосудов пуповины заслуживает особого внимания, поскольку часто сопровождается инфицированием плода. В первую очередь повреждается вена из-за меньшей толщины стенки. По нашим данным, флебит пуповины наиболее часто выявлялся при сверхранних родах (26,8%), отсутствовал при родоразрешении в срок, обнаружение его в остальных группах преждевременных родов было единичным, однако статистическая значимость различий установлена только между группами ранних и поздних преждевременных родов. Артерия пуповины при гематогенном инфицировании поражается во вторую очередь, поэтому в нашем исследовании частота встречаемости артериита была ниже, чем флебита. По нашим данным, артериит обнаруживался преимущественно в группе преждевременных родов.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными литературы [47, 86, 129] о значимости инфекционного фактора в развитии преждевременных родов.

В целом, анализ результатов патоморфологических исследований плацент позволил сделать вывод: продолжительность беременности определяется компенсаторно-приспособительными возможностями плаценты. Досрочному родоразрешению способствуют морфологические проявления плацентарной недостаточности, сформировавшиеся в 1 и 2 триместрах беременности под влиянием неблагоприятных факторов среды.

Таким образом, диссоциированное нарушение созревания ворсин, расстройства кровообращения в плаценте, наличие и выраженность компенсаторно-приспособительных реакций, облитерационная ангиопатия, хорангиоматоз флебиты и артерииты могут способствовать сверхранним и ранним преждевременным родам.

Нами показано, что на фоне развития ПР регистрируются существенные нарушения со стороны системы гомеостаза, что и совпадает с данными литературы [73, 97, 125, 146]. Выявлено, что у беременных отмечаются развитие интоксикации, декомпенсации детоксикационных систем,

активации липолитических ферментов, липопереокисления, систематизации воспалительного ответа, приводя к метаболическим нарушениям внутренних органов, как гемостаз и др.

В качестве биохимического маркера были рассмотрены ряд показателей, при этом мочевая кислота явилась белком «острой фазы», то есть синтез её быстро нарастает под влиянием метаболических процессов беременности.

Преждевременные роды являются результатом сочетанного действия неблагоприятных эндогенных факторов.

Выявлено, что состояние эндотоксикоза утяжеляет течение беременности, особенно при гестозе. До настоящего момента нет единой точки зрения относительно значению эндотоксикоза при патологии беременности.

Учитывая эти факты стало целесообразным выяснить новые патогенетические процессы данного состояния.

При изучении данных биохимического исследования выявлено, что эффективная и общая концентрация альбумина (ЭКА, ОКА) были снижены относительно группы контроля. В группе контроля ЭКА была равна 26,8 МЕ/мл в основной первой группе был понижен до 18,1 МЕ/мл а во второй группе 22,4 МЕ/мл. В группе контроля ОКА была равна 38,5, а в основной первой группе был понижен на 27,2 МЕ/мл, во второй группе был понижен до 30,5 МЕ/мл.

Показатель РСА также был снижен на 0,71; 0,87 г/л у женщин первой группы сравнительно группы контроля ($p < 0,05$).

Индекс токсичности плазмы среди женщин основной группы превышал контрольную группу на 21,1 % ($p < 0,05$).

Итак, развитие преждевременных родов сопровождается формированием эндогенной интоксикации у беременных. При высоком риске ПР и угрозе прерывания интенсивность токсемии регистрировалась в наибольшей степени относительно других родивших преждевременно и своевременно.

Изучая состояние про и антиоксидантной системы, было выяснено что, по данным литературы, развитие эндогенной интоксикации сопровождается активацией процессов липоперекисления липидов [5, 89].

Учитывая эти факты представлялось целесообразным выяснить возникает ли локальная активация процессов липоперекисления в системе «мать-плацента-плод» у женщин с риском ПР на фоне системной активации процессов свободно-радикального окисления.

Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка показателей состояния процессов липоперекисления (ДК, МДА) в венозной крови беременных. Отмечено, что содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови женщин с угрожающими преждевременными родами было повышено. Так, в основных двух группах концентрация ДК была наиболее высокой – выше контрольной группы ($p < 0,05$).

Обнаружено, что содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови при УПР было максимально высоким у первой группы 7,73 (мкмоль/л) на во второй группе 7,59 (мкмоль/л) в контрольной группе 5,8 (мкмоль/л), ($p < 0,05$).

В последние годы в патогенезе развития ПР важная роль отводится синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) и оксидативного стресса. Развитие оксидативного стресса обусловлено дисбалансом между генерацией и элиминированием активных форм кислорода (АФК). Полученные нами результаты исследований, показали, что содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови беременных контрольной группы составило $41,54 \pm 3,67$ мкмоль/л. Отмечено, что при прогрессировании заболевания достоверно увеличивается содержание ТБК-активных продуктов, $78,14 \pm 6,89$ мкмоль/л у беременных II группы против $41,54 \pm 3,67$ мкмоль/л у здоровых беременных ($p < 0,05$).

Возрастание уровня токсических продуктов липоперекисления в крови беременных при УПР, безусловно, является одним из патогенетических факторов свободно-радикальной модификации липидных и белковых

компонентов крови, деградации биологических мембран клеток крови, эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, закономерно сопутствующих не вынашиванию беременности различной этиологии.

Одновременно с активацией окислительных процессов происходит повышение активности каталазы крови у беременных I-группы до $13,57 \pm 1,56$ кат/л, II-группы до значений $11,32 \pm 1,27$ кат/л, против $7,98 \pm 0,81$ кат/л группе контроля, что свидетельствует о повышении антиокислительной активности крови ($p < 0,05$). Повышение активности каталазы крови у пациентов II группы свидетельствует об истощении системы антиоксидантной защиты, что косвенно подтверждается активностью СОД и содержанием ТБК-активных продуктов в этой группе, по сравнению с контролем. Отмечается снижение активности СОД в I группе на 45%, во II на 64% по сравнению со здоровыми беременными. Также имеются предположения, что именно последствия декомпенсации антиоксидантной защиты способствуют накоплению продуктов ПОЛ ($p < 0,05$).

Данные изменения можно объяснить тем, что у здоровых беременных активация процессов ПОЛ приводит к активации системы антиоксидантной защиты, однако эти процессы находятся в балансе друг с другом и не сопровождаются клинически значимыми повреждениями. Известно, что даже нормальная беременность инициирует некоторую степень оксидативного стресса. В случае преждевременных родах наблюдается дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными силами в сторону преобладания прооксидантов, приводящий к повреждению клеток, тканей, а в первую очередь эндотелия (Айламазян, Мостовая, 2008).

Как известно, каталаза начинает работать при высоких концентрациях H_2O_2 , чего не наблюдается при нормальной беременности. Поскольку данные нарушения приводят к дисбалансу между окислительными и восстановительными процессами в периферической крови и тканях, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, продуктов

ковалентной модификации белков, падением эффективности энергопреобразующих мембран митохондрий и ростом числа повреждений ядерной и митохондриальной ДНК.

Таким образом, одним из патогенетических факторов ПР является активация процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран, сопровождающаяся чрезмерным увеличением содержания в крови перекисных соединений, а также малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и каталазы с выраженным универсальным цитопатогенным действием и уменьшением количество СОД.

Оценка состояния цитокиновой системы.

В последнее десятилетие ведутся активные научные исследования по изучению роли цитокинов в развитии преждевременных родов (ПР). Являясь биологически активными факторами, цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия.

Нами обследованы 35 женщин во II и III триместрах гестационного периода с физиологически протекающей беременностью – контрольная группа. Установлено, что у женщин контрольной группы уровень цитокина IL-1 β в сыворотке крови составил $2,15 \pm 0,18$ пг/мл, IL-2 - $11,14 \pm 0,91$ пг/мл, IL-4 - $3,58 \pm 0,19$ пг/мл., IL-6 $2,38 \pm 0,19$ пг/мл, IL-8 - $5,42 \pm 0,51$ пг/мл, IL-10, - $22,48 \pm 1,96$ пг/мл, а уровень TNF- α был в пределах $1,76 \pm 0,14$ пг/мл.

У беременных с риском на преждевременные роды уровень IL-8 был повышен в 1,5 раза в I-группе больных и в 2 раза у пациентов II-группы относительно показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Высокий уровень спонтанной продукции IL-8 может свидетельствовать о значительной активации мононуклеарных фагоцитов- продуцентов провоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунопатологических процессов. Полученные данные о повышении IL-1 β и IL-8 являются отражением активности воспалительного процесса. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов свидетельствует о том, что у данного

контингента беременных воспалительная реакция имеет системные проявления. При этом, IL-1 стимулирует выход палочкоядерных лейкоцитов из костного мозга, увеличивает образование и освобождение ими коллагеназы, вызывает экспрессию эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ) на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, способствует краевому стоянию лейкоцитов и стимулирует процесс их эмиграции.

Как показали результаты наших исследований, у беременных с риском преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 в 1,5 раза в первой и 2 раза больше во второй по сравнению с данными здоровых беременных женщин. Вследствие нарушения плацентарного барьера в циркуляцию матери попадает большое количество антигенного материала фетального происхождения. Это ведет к индукции воспалительного ответа со стороны материнской иммунной системы с выработкой большого количества IL-6 и TNF- α , что обуславливает высокий уровень апоптоза трофобласта. Кроме того, IL-6 стимулирует продукцию реактивных белков, что приводит к ремоделированию шейки матки и развитию родовой деятельности.

По нашим данным, у беременных женщин с риском ПР сывороточный уровень TNF- α возрастает в 1,5 раза в первой и 1,7 раза во второй по сравнению с данными контроля ($p < 0,05$). Как известно, TNF- α образуется тканевыми макрофагами, моноцитами и лимфоцитами в зоне острого воспаления, усиливает основные функции лейкоцитов, стимулирует выброс гистамина базофилами и тучными клетками, вызывает активацию фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия сосудов в очаге воспаления, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Гиперсекреция TNF- α приводит к существенному увеличению числа апоптотических клеток трофобласта, что может служить одним из факторов, способствующих невынашиванию беременности. Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый статус сдвигается в сторону

иммуносупрессорных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител.

Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый статус сдвигается в сторону иммуносупрессорных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител. В нашем исследовании уровень противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 соответственно было достоверно ниже на 1,5 и 2,4 раза в первой и 0,6 и 3 раза во второй группы. В данной ситуации наиболее информативным явилось показатели IL-10, низкие значения которого могут служить маркером риска развития ПР.

Следовательно, у беременных женщин с риском на преждевременные роды происходят в системе цитокинов значительные нарушения, что может сопровождаться проникновением провоспалительных цитокинов в системную циркуляцию, что на наш взгляд, вносит вклад в патогенез ПР. Кроме того, повышение TNF- α и цитокинов могут служить маркерами воспаления эндотелия сосудов матки, а также указывают на высокую проницаемость мембран плодных оболочек, что на наш взгляд, являются одной из причин механизмов преждевременных родов и излития околоплодных вод.

Таким образом, полученные нами результаты исследования позволяют утверждать, что исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода.

Состояние реактивных белков организма.

Формирование угрожающих преждевременных родов с изменением иммунной системы сопровождалось увлечением содержания состояние реактивных белков (СРБ) первой группе до $5,87 \pm 0,19$ мг/л ($\uparrow 1,7$), во второй группе до $5,15 \pm 0,16$ ($\uparrow 1,5$) мг/л, по сравнению группой контроля у женщин с УПР ($p < 0,05$).

При изучении оксида азота отмечено, что у женщин с УПР в основной группе значение оксида азота превышало контрольную группу. В первой

86,1±3,4 ppb; во второй 89,5±3,1 ppb по сравнению группой контроля

Повышения оксида азота в сопровождении с цитокиновой активностью можно считать одним из предикторов ПР.

Известно, что кроме медь-связывающей функции, церулоплазмин обладает заметной антиоксидантной активностью и участвует в нейтрализации перекисей.

Как показали результаты нашего исследования в первой группе уровень церулоплазмينا был снижен до 12,6±0,4 мг/дл., что в ↓ 1,6 раза меньше и во второй группе был снижен до 10,4±0,31 мг/дл., что в ↓ 1,9 раза меньше по сравнению группой контроля (рис. 5.6), что свидетельствует о снижении антиоксидантной системы и может быть причиной ПР.

В настоящее время известно, что S100 является кальций-связывающим белком и участвует в процессах деления, дифференцировки и гибели клеток. При сравнительном анализе уровня протеина S100 в сыворотке беременных отмечена тенденция к его снижению в I и II группах по сравнению с пациентками КГ. Среднее содержание белка S100 в сыворотке крови женщин контрольной группы составило 40,9±5,08 нг/мл, тогда как в первой группе был снижен до — 8,80±0,41 нг/мл, во второй группе 7,90±0,21 нг/мл (>0,05).

Сывороточное содержание S100, равное или менее 32,55 нг/мл, также является новым прогностическим критерием ПР и повышает риск их наступления после перенесенной угрозы прерывания беременности в сроке 22—34 нед в 4,6 раза.

Характер нарушений показателей системы гемостаза.

Многочисленных исследованиях доказано, что повышенный уровень окисленных липопротеидов при окислительном стрессе приводит к повреждению эндотелия.

Как видно из полученных результатов исследований, у беременных с риском на преждевременные роды наблюдается повышение суммы активных форм тромбоцитов относительно контрольных величин на 24% (p<0,05). Повышение суммы активных форм тромбоцитов у беременных основной

группы сочеталось с увеличением числа тромбоцитов вовлеченных в агрегаты, в 1,6 раза. Не исключено, повреждающее воздействие выявленных нарушений при риске прерывания беременности на повреждение сосудистой стенки и развития тромбофилического состояния. Между тем, определение в крови факторов повреждения сосудистой стенки является косвенным методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относятся: фактор Виллебранда, фибронектин, тромбомодулин.

При изучении содержания наиболее значительных факторов эндотелиального повреждения (фактора Виллебранда и фибриноген) отмечен достоверный рост последних при сравнении с контрольной группой, соответственно фактора Виллебранда в 1,3 раза, и фибриноген в 1,4 раза. Выявленные изменения в динамике адгезивных белков играют важную роль в повышении адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

Таким образом, у беременных с риском преждевременных родов мы наблюдаем на фоне дисфункции эндотелиоцитов повышение одновременно фактора антикоагуляционной активности. Данное состояние, видимо, приводит к истощению уровня естественного антикоагулянта-антитромбина III, в крови и является одной из причин развития тромбофилического состояния и тромботических осложнений при преждевременных родах.

Чрезвычайно важным является изучение содержания в крови беременных женщин с риском ПР показателей антикоагулянтного потенциала крови.

Изучении системы гемостаза продемонстрировало, что преждевременные роды характеризуется изменениями в свертывающей и фибринолитической активности крови в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза.

У женщин основной первой группе отмечено укорочение времени АЧТВ и ПВ на 33,3и 31,2 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, во второй группе АЧТВ и ПВ были ниже контрольной группы на 20,1 и 25,4 % ($p < 0,05$).

При изучении процесс фибринолиза при ПР выявлено, что количество

фибриногена превышалось в 1 и 2 группах на 51,8, 39,4 и 26,9 % ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой.

Наши результаты, касающиеся значимой связи между уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови матери, подтвержденные исследованиями, демонстрирующими свободный перенос мочевой кислоты через плаценту при патологиях [6], позволяют предположить, что реальной этиологией этих неблагоприятных исходов может быть повышенный уровень мочевой кислоты.

Эти изменения связывают с интенсификацией процессов внутрисосудистого свертывания крови, в том числе в маточно-плацентарном кровотоке.

Оценка содержания продукта пуринового обмена.

Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке происходит как физиологический ответ на повышенный окислительный стресс, во время беременности, что обеспечивает контррегуляторное усиление антиоксидантной защиты. Мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуринов, который действует как антиоксидант и уменьшает повреждение ДНК при физиологических концентрациях. Однако высокая концентрация мочевой кислоты может способствовать воспалению и эндотелиальной дисфункции. Высокие уровни материнской мочевой кислоты могут распространяться на плаценту, проникать в кровоток плода, вызывать воспаление и дисфункцию плаценты и в конечном итоге препятствовать развитию плода. Кроме того, мочевая кислота способна инициировать воспалительные каскады за счет увеличения продукции моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α . Повышенные концентрации мочевой кислоты способны изменять эндотелиальную функцию, здоровье и восстановление. Несколько исследований показывают, что мочевая кислота нарушает выработку оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов, что является ключевым патогенным событием, предшествующим развитию сердечно-сосудистых

заболеваний. Также, на поздних сроках беременности кристаллы мочевой кислоты активируют воспалительный путь узлового рецепторного белка_3 (NLRP3) через ИЛ-1-зависимый путь, вызывая воспаление плацентарного интерфейса и влияя на развитие плода.

Как мы указывали ранее, мочевая кислота является хорошо известным маркером повреждения тканей, окислительного стресса. Исходя из вышеизложенного, высокие значения уровня мочевой кислоты в крови наблюдается у беременных с риском на преждевременные роды. Если это так, то мочевая кислота должна быть увеличена до того, как синдром станет клинически очевидным. Гиперурикемия является одним из самых ранних и в целом устойчивых наблюдений, отмеченных при риске развития преждевременных родов. Хотя повышенные концентрации циркулирующей мочевой кислоты не всегда наблюдаются у каждой женщины с риском на преждевременные роды, они, по-видимому, идентифицируют подмножество женщин с ПР, которые подвергаются большему риску материнской и внутриутробной заболеваемости. Данное исследование было запланировано для сравнения значений сывороточной мочевой кислоты у беременных с риском на преждевременные роды и нормальных беременных женщин и ее взаимосвязи с некоторыми жизненно важными результатами для матери и плода.

Для изучения данного вопроса мы решили исследовать уровень мочевой кислоты в различных субстратах у беременных с риском на преждевременные роды в сроке гестации 22-34 недель беременности всем исследуемы группа.

Настоящее обследование было проведено в общей сложности с участием 352 беременных; из них I-группа- (n=155), II- группа (n=157), III- группа – (контрольная, n=40) – обследованы 40 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов, родоразрешенные в срок. Критерии отбора: артериальная гипертония, инфекция мочевыводящих путей в анамнезе отсутствует. Отсутствие каких-либо других медицинских

осложнений (сердечнососудистые заболевания, почечные заболевания, коллагеновые сосудистые заболевания), связанных с преэклампсией.

Для изучения данного вопроса мы решили исследовать уровень мочевой кислоты в различных субстратах у беременных с риском на преждевременные роды в сроке гестации 22-34 недель беременности всем исследуемым группам.

Нами создана ЭВМ программа «Мочевая кислота как триггерный механизм преждевременных родов» (ЭВМ программа: (Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан № DGU 2023 2915 06.05.2023)).

Повышение уровня мочевой кислоты может происходить из-за защитной реакции, ограничивающей небезопасное воздействие действия свободных радикалов и окислительного стресса.

Определение мочевой кислоты в сыворотке крови у беременных женщин в сроке гестации 22-34 недель беременности с УПР (до лечения) показало что, содержание мочевой кислоты при обращении в стационар в первой группе было увеличено в 1,3 раза по отношению группе контроля, во второй группе в 1,3 раза по сравнению с группой контроля($P < 0,05^*$).

После проведенной предлагаемой терапии произошло значимое улучшение данных показателей.

В первой группе среднее улучшение показателя эндотоксикоза составил 115,24 мкмоль/л, во второй группе остался без изменений, что не мало важно для прогноза и профилактики данной патологии.

Следующей задачей исследования явилось изучение уровня мочевой кислоты в составе околоплодных вод.

Перед нами стоял вопрос? Каким же изменением подвергаются биохимический профиль околоплодных вод при увеличении мочевой кислоты в крови матери и имеется ли связь между ними?

Для решение этого вопроса был обследован биохимический профиль состава околоплодных вод у женщин с эндотоксикозом имеющие при

поступлении ПРПО, во время родов и среди контрольной группы у которых роды произошли своевременно.

Как видно из представленных результатов исследования, содержание мочевой кислоты в околоплодных водах имеет свою динамику и концентрацию.

Как показали результаты биохимического профиля содержание мочевой кислоты в околоплодных водах, у женщин 1-й группы было повышена на не значительно по отношению во второй группе (1,2 раза).

Согласно поставленным задачам перед нами стоял вопрос как же влияет мочевая кислота на плод? Переходит ли мочевая кислота через фето - плацентарный барьер.

Для решения этого вопроса мы исследовали уровень мочевой кислоты в околоплодных водах и в сыворотке пуповинной крови во всех группах, раннем послеродовом периоде у беременных с преждевременными и своевременными родами.

Выраженные изменения относительно содержания мочевой кислоты в пуповинной крови мы наблюдали у беременных исследуемых групп не значительно в первой и в 1, 3 раза больше во второй группе по сравнению группой контроля. По-видимому, выявленные изменения уровня мочевой кислоты в различных субстратах, на наш взгляд обусловлено, имеющимися в организме метаболическими нарушениями у обследованных беременных женщин и существует значительная связь между уровнями мочевой кислоты у матери, в сыворотке пупавинной крови и околоплодных водах что скорее всего приводит к глубокому эндотоксикозу и вызывает преждевременные роды.

Таким образом, анализируя результаты исследований, можно сделать заключение, что при УПР в плазме крови у женщин возникает выраженная интенсификация процессов эндогенной интоксикации в виде перекисного окисления липидов, нарушения системы гемостаза, цитокиновой интенсификации, иммунной системы и реактивных белков. Необходимо

отметить, что максимальные изменения в системе гомеостаза и гиперурикемия в различных субстратах обнаружены у беременных высокого риска ПР и с УПР причиной чему является глубокий эндотоксикоз.

При изучении данных проспективного исследования установлено, что первая беременность, повторные роды, невынашиваемость, наличие в анамнезе неразвивающейся беременности, медицинского аборта, воспалительных заболеваний половой системы и др. являются рисками преждевременных родов. При госпитализации пациенток с риском угрозы и преждевременных родов отмечены существенные изменения системы гомеостаза, нарушение маточно-плацентарной и фето-плацентарной гемодинамики.

Однако, для выявления настоящих факторов риска ПР определены активности важнейших компонентов системы гомеостаза, такими как наличие эндотоксикоза, активация перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, цитокиновая интенсификация, состояние реактивных белков организма, содержание продукта пуринового обмена, стабильность системы гемостаза.

По результатам проспективного исследования установлено, что вышеуказанные изменения зарегистрированы не только у беременных, но и у плодов.

В ранний срок преждевременных родов у беременных отмечаются эндогенная интоксикация (снижение ОКА, ЭКА, РСА, и увлечение ИТ), выраженная интенсификация процессов перекисного окисления липидов (возрастание ДК, МДА), снижение антиоксидантной защиты (уменьшение содержания СОД, Кат). Эти процессы способствуют прогрессированию беременности и ведут к интенсификации цитокиновой системы (увлечение ИЛ-1,2,4,6,8,10, ФНО-а, систематизации воспалительного процесса (повышение СРБ, оксида азота, S-100, снижение церулоплазмينا), активации пуринового обмена (увлечение мочевой кислоты). В то же время зарегистрированы

нарушение активности системы коагуляции (снижение АЧТВ), фибринолиза (увлечение фибриногена).

Более того, изменения системы гомеостаза были сопряжены со сроком ПР.

С уверенностью можно сказать, что МК является конечным и итоговым параметром патогенетического механизма ПР, который можно использовать в качестве предиктора прогнозирования и предупреждения осложнений при данной патологии. Это подтверждено значением корреляционной анализа.

В настоящее время предложено множество схем комплексного лечения УПР. Но до настоящего времени нет предлагаемых комплексных схем лечения УПР при прогрессирующей интоксикацией и гиперурикемии.

В связи с этим мы предлагаем новый способ коррекции интоксикации, расстройства гомеостаза и гиперурикемии при УПР, спектр которых, как отмечено выше, чрезвычайно велик, учитывая во внимание его возможность корректировать расстройства в различных органах и системах.

После полного клинико-лабораторного обследования беременным с УПР второй группы была назначена традиционная сохраняющая беременность терапия. Беременным первой группы (основной) была рекомендовано применение к традиционной терапии предлагаемый нами курс лечения + препараты, **обладающие антиоксидантным эффектом и содержащий розмариновую кислоту** который уменьшает мочевую кислоту уже через 12 часов после приема по 1 таблетке 3 раза в день (в нашем исследовании мы применили Канефрон Н50) + **Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат** по 1 таблетке 2 раза в день (в нашем исследовании мы применили Сулодоксид 250 ЛЕ (липопротеинлипазных единиц)) (по показателям коагулограммы) и (подавляет пролиферацию гладких мышц сосудистой стенки, способствует восстановлению структуры и функции клеток эндотелия сосудов, нормализует реологические свойства крови), и **L-Аргинина L-Аспартат** по 5-10 мл x 3 раза в день (обладает антигипоксическим, мембраностабилизирующим, цитопротекторным,

антиоксидантным, дезинтоксикационным действием, Оказывает кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия) если имеется ФПН.

Была назначена диета (обильное питье), препараты йода 200 мг, препараты железа, Аскорбиновая кислота 0,1 г 3 раза в день 20 дней, Прогестерон 200 мг 2 раза в день до 36 недель беременности, Нифедипин 10 мг внутрь каждые 30 минут (максимальная разовая доза 40 мг). Затем — по 10 мг каждые 8 часов внутрь в течение не более 48 часов от начала терапии под контролем А/Д, Индометацин 100 мг по 1 св. x 1 раз в день 10 дней.

Анализ результатов проведенной терапии оценивалось 1-е, 4, 10-е сутки госпитализации лабораторными методами исследования.

Клиническое улучшения состояния в среднем отмечали 76% женщин обеих групп.

Однако, выявлено, что на фоне применения традиционного терапевтического курса во второй группе (1, 4, 10-е сутки госпитализации) параметры гомеостаза оставались абнормальными.

На против, применение комплексной терапии у беременных первой группы с УПР дополнительно с традиционной терапией позволило на ранних сроках: уменьшить выраженность эндогенной интоксикации, активность липопереокисления, улучшить состояние иммунной активности, восстановить гемостаз крови, фибринолитическую систему и гиперурикемию.

Комплекс лечебных мероприятий при УПР в основной группе позволил достоверно снизить интенсивность показателей эндотоксикоза –в плазме крови после начало терапии, чему свидетельствуют показатели приведенные в таблице 6.2. ИТ на 4- е сутки после начало терапии улучшился на 13,2%, на 10-е сутки на 20%. ОКА на 4-е сутки был улучшин на 23,2% и на 10-е сутки на 26,7 % ($p < 0,05$).

В 4- е сутки динамического наблюдения отмечено уменьшение количества диеновых конъюгатов 11,03 % и к 10 суткам на 38,5% от начального показателя ($p < 0,05$).

Применение комплексной терапии быстро восстановило активность антиоксидантов системы. Концентрация СОД была повышена на 4 и 10-е сутки на 27,17 и 47,4% ($p < 0,05$). К последним суткам СОД соответствовала контрольной группе.

Важно отметить, что комплексная терапия беременных с ПР позволила восстановить активность иммунной системы. Значимое улучшение ИЛ1 наблюдалось на 18,21 % на 4-е и 27,31% на 10-е сутки ($p < 0,05$).

Использование комплексной терапии у беременных и УПР позволило достоверно снизить интенсивность процессов липоперекисления в плазме крови несмотря на продолжительность патологии.

При изучении показателей метаболических процессов выявлено, что комплексная терапия снижала их нарушения к 10-м суткам исследования.

Мочевая кислота была снижена 24,6% на 4-е сутки и 37,3% на 10-е сутки.

СРБ и оксид азота улучшились на 4-е сутки 30,4% и 27,1% и на 10-е сутки 54,5% и 45,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка показателей гемостаза при ПР на фоне комплексной терапии выявила, что в первые четверо суток наблюдения регистрировались повышенная активность коагуляции и угнетение фибринолитического компонента системы гемостаза. Содержание фибриногена на 4-е сутки снизился 12,0% и на 10-е сутки на 38,3%.

Использование комплексной терапии при ПР вело к восстановлению состояния внутриутробной гипоксии плода. В тоже время результат S-100 белка на фоне комплексного лечения повысился на 4-е сутки на 43% и на 10-е сутки на 72,2% по сравнению группой сравнения которые получали традиционную терапию ($p < 0,05$).

В то же время, в группе с комплексным видом терапии количество осложнений таких как, гипоксии плода при рождении, послеродовые осложнения и др. встречались реже чем во второй группе.

Следует отметить, что включение комплексной терапии на ранних сроках УПР позволяет подавлять интоксикацию и активность перекисного

окисления липидов, восстановить антиоксидантную защиту, иммунитет, стабилизировать метаболические процессы.

Анализ исхода родов среди исследуемых групп: все роды исследуемых групп независимо от вида родоразрешения протекали без особенностей.

После проведенной комплексной и традиционной терапии мы провели сравнительный анализ, выявили и сопоставили встречаемость ПР родов среди 2-х групп.

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди исследуемых групп, ПР чаще наблюдались во второй группе у женщин которые получали традиционную терапию в 33,1 % случаев, тогда как в основной группе ПР наблюдались 21,2% случаев, что доказывает эффективность комплексной терапии и показывает снижение количество ПР на 11,9 %.

В I группе срочные роды составили 78,7% (122) случаев, а во II группе 66,9 % (105).

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди всех исследуемых групп, роды заканчивались чаще через естественные родовые пути в 89,7% в первой группе и 84% во второй.

В группах ПР, осложненных ПРПО была отмечена более высокая частота эпизиотомии, однако статистически значимых различий по сравнению СР выявлено не было. Осложнения третьего периода родов встречались чаще в группе ПР.

Операция кесарева сечения была произведена только при экстренных состояниях матери и плода в 10,3% и 16 % случаях.

Показанием к операции к/с явились: неубедительное состояния плода, плацентарная недостаточность, хориоамнионит и др. Все операции протекали без особых осложнений. После операции все получали традиционную профилактическую терапию.

Перинатальные исходы преждевременных родов.

Анализ продолжительности течения родов через естественные

родовые пути показал, что, в исследовании имели место быстрые роды до 2 часов.

Новорожденные после родов были осмотрены и реанимированы при необходимых обстоятельствах.

Из родившихся 352 новорожденных, 85 были в недоношенном сроке. Из них 21,2 % недоношенных новорожденных с первой и 33,1 % со второй группы.

Сразу после родов состояния недоношенных новорожденных оценивали по шкале Сильвермана. Анализ оценки состояния недоношенных новорожденных при рождении в 1 и 2 ой группы был равен $5 \pm 2,1$ и $5 \pm 1,5$ баллов на 1-ой минуте и $6 \pm 1,8$, / $6 \pm 2,9$ баллов на 5-ой минуте соответственно, тогда как среди новорожденных, рожденных своевременно, оценка по шкале Апгар составляла: на первой минуте $7,8 \pm 0,20$ баллов, а на пятой минуте – $8,8 \pm 0,9$ баллов.

При оценки степени асфиксии было выявлено, что асфиксия чаще встречалась во второй группе.

В удовлетворительном состоянии родились 57,6 % недоношенных новорожденных I в группе, и 32,6% во II группе, в состоянии асфиксии легкой степени тяжести -33,3 % в I и 44,2 % во II - группе соответственно, в асфиксии средней степени тяжести 9% в первой группе и 23% случаев во второй группе. Новорожденные, родившиеся с различной степенью гипотрофии, соответствовали предполагаемой эхографически степени СОРП.

При изучении массо-ростовых показателей новорожденных было установлено, что масса тела недоношенных новорожденных варьировала от 500 г до 2500 г и составила в 1 группе 1861 ± 737 г, во 2 – 1811 ± 693 . В 3 группе все новорожденные имели средний вес 3367 ± 351 г. Средняя длина новорожденных составила $41,0 \pm 5,0$ см в первой, $40,0 \pm 6,0$ см во второй, и $52 \pm 2,3$ см. в группе женщин с физиологическим течением беременности.

Перевод на второй этап выхаживания потребовался 6-м

новорожденным от матерей с гиперурикемией, в то время как 100% новорожденных от матерей с нормальными показателями МК были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

В исследовании в 2,7% (2) случаях от общего числа ПР наблюдалась неонатальная смертность во второй группе, причиной которой явились генерализованные внутриутробные инфекции, неонатальный сепсис и острая гипоксия.

У всех новорожденных сразу после родов забирали кровь (из материнской части пуповины) для определения количества МК и S-100 белка. Результаты исследования показали достоверное увеличение МК и S-100 белка в пуповинной крови и в околоплодных водах у НН чаще второй группы.

Таким образом, гиперурикемия и снижение S-100 белка является прогностически ценным предиктором развития ПР, фетоплацентарной недостаточности, СОРП и гипоксии плода.

Разработка алгоритма: на основании данных, полученных по ходу исследования, разработан алгоритм диагностики, прогнозирования и ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов.

При поступлении беременной с риском преждевременных родов необходимо проводить комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Однако, учет клинических данных остается недостаточным для диагностики, прогнозирования и определения тактики ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов.

При этом, результатами исследований показано, что определение патогенетических параметров, как ОКА, ЭКА, РСА, ИТ, ДК, МДА, СОД, Кат, ИЛ, CD141, D-димер, можно достоверно использовать в диагностике и прогнозировании риска преждевременных родов. Однако, эти параметры

имеют ряд особенностей: техническая сложность, дорогая стоимость, длительность проведения.

Предлагаем использовать мочевую кислоту как предиктор диагностики и прогнозирования беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов, поскольку он является одним из основных звеньев патогенеза ПР.

Независимо от прогноза беременности в терапию необходимо включить дополнительные препараты, обладающие антиоксидантным эффектом и содержащий розмариновую кислоту, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат и L-Аргинина L-Аспартат оказывающие влияние на разные компоненты системы гомеостаза и антиоксидантной системы.

Своевременная госпитализация, выявление факторов риска, оценка состояния беременной женщины, своевременная диагностика и оценка лабораторных показателей, правильно назначенная терапия, несомненно может повлиять на исход беременности как для матери так и для плода, уменьшая осложнения, которые могут возникнуть не только во время родов но и в раннем и позднем неонатальном периоде.

Предлагаемая терапия оказывающая влияние на разные компоненты системы гомеостаза и гиперурикемию позволила уменьшить возникновение преждевременных родов на 11,9 % случаев.

ВЫВОДЫ

1. В наших исследованиях у беременных женщин со сроком гестации 28-34 недель угроза преждевременных родов наблюдалась значительно чаще, чем в группе с гестационным сроком 22-27 недель и составила 82,5% и 17,6% случаев соответственно. При анализе исхода родов было выявлено, что количество преждевременных родов составила 9,4% в 22-27 недельном и 90,5 % случаях 28-34 недельном сроке гестации.
2. Выраженный дисбаланс уровней эндогенной интоксикации у беременных с УПР в виде достоверного снижения ЭКА, ОКА, РСА, СОД ($P < 0,01$) и достоверное повышение Каталазы, ИТ, ДК, МДА, КТБ, ($P < 0,01$) способствуют активации процессов липопериокисления, депрессии антиоксидантной защиты, к дисбалансу активности системы иммунитета, образованию реактивных белков организма и усилению обмена пуриновых оснований.
3. У женщин с угрожающими и преждевременными родами установлена новая патогенетическая взаимосвязь между гиперурикемией и достоверным повышением провосполительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α ($P < 0,01$) и понижением ИЛ-4, ИЛ-10 ($P < 0,01$) в группах исследования, баланс которого является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода.
4. Новыми прогностическими предикторами ПР являются снижение активности S100 белка в среднем на 4,6 раза ($P < 0,01$) и церулоплазмина на 1,6 раза ($P < 0,01$), которые угнетая эндогенную интоксикацию приводят к декомпенсации антиоксидантной защиты, способствуя накоплению продуктов ПОЛ, что в свою очередь приводит к фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода.
5. Патогенетическими предикторами развития ПР являются дисфункция эндотелия в виде достоверного увеличения уровня оксида азота и нарушения системы гемостаза: повышение фактора Виллебранда,

Фибриногена, Тромбомодулина, D- димера и достоверного снижения Антитромбина III.

6. Мочевая кислота является конечным метаболитом патогенетического механизма ПР, определение которой лучше использовать как предиктор диагностики, прогнозирования и лечения у женщин группы высокого риска преждевременных родов. Мочевая кислота достоверно увеличена в плазме крови, околоплодных водах на 34% и пуповинной крови на 27%.
7. У женщин с угрожающими преждевременными родами установлен сосудосуживающий эффект мочевой кислоты в плаценте, который подтверждается доплерографическими и патоморфологическими изменениями плаценты в виде снижения плацентарной перфузии, ишемии, нарушения созревания ворсин плаценты, ангиопатии, тромбоза межворсинчатых пространств, признакам децидуита, хориоамнионита и апоптоза плаценты и соответственно плацентарной недостаточности, что ставит под угрозу течение беременности и провоцирует преждевременные роды.
8. На основании выявленной значимости гиперурекемии при УПР составлен патогенетический и лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности в зависимости от срока гестации.
9. На основании комплексного изучения звеньев патогенеза УПР, обусловленного гиперурекемией, независимо от прогноза беременности в традиционную терапию необходимо включить препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, восстанавливающие функцию эндотелия и пуриновый обмен, которые оказывают благоприятное влияние на исход родов, как для матери, так и плода при ПР. Комплексный метод лечения в основной группе позволил уменьшить частоту возникновения преждевременных родов на 8,5% случаев в сроке гестации 22-27 недель и 8,6% случаях в сроке гестации 28-34 недель, что является прогностически значимым показателем для профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении беременных в клинику важно сформировать степень риска развития преждевременных родов с использованием предлагаемой прогностической матрицы. При диагностике нужно учитывать роль **метаболических нарушений** при угрожающих преждевременных родах, которые могут играть основную роль в развитии ПР.
2. В качестве раннего прогнозирования, диагностики и лечения угрожающих преждевременных родов, необходимо определить параметры эндотоксикоза, активации перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, цитокиновой активности, реактивных белков, дисфункции эндотелия и продуктов пуринового обмена.
3. Определение количество мочевой кислоты можно использовать как предиктор прогнозирования, диагностики, и лечения угрожающих преждевременных родов.
4. Независимо от прогноза беременности при гиперурикемии в традиционную терапию необходимо включить дополнительные препараты, обладающие антиоксидантным эффектом.
5. При дисфункции эндотелия необходимо применение препарата Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат, которая подавляет пролиферацию гладких мышц сосудистой стенки, способствует восстановлению структуры и функции клеток эндотелия сосудов, нормализует реологические свойства крови.
6. При выявлении нарушения маточно-плацентарной и фето-плацентарной гемодинамики при УПР к традиционной терапии необходимо включить препарат, содержащий L-Аргинина L-Аспартат оказывающие влияние на разные компоненты системы гомеостаза.
7. Принимать предложенный алгоритм в прогнозировании, диагностике, лечении и профилактики УПР и ПР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агабабян Л. Р., Азимова Ш. Т. Акушерские кровотечения как ведущая причина материнской смертности в трудах академика из закирова //Журнал Репродуктивного Здоровья и Уро-Нефрологических Исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 1.
2. Акушерство: национ. рук-во / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
3. Алексеенко, Л.А. Выхаживание новорождённых от сверхранних преждевре- менных родов в перинатальном центре Окружной клинической больницы: резуль- таты и перспективы / Л.А. Алексеенко, И.В. Колмаков, Е.Н. Шинкаренко [и др.] // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2017. – № 3 (12). – С. 4-9.
4. Алексеенко, Н.Ю. Основные проблемы и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (литературный об- зор) / Н.Ю. Алексеенко // Международный научный журнал «Символ науки». – 2017. – № 01-2. – С.158-163.
5. Ан А.В., Пахомова Ж.Е. Критические состояния при акушерских кровотечениях // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9. № 4. С. 33-37.
6. Ан А.В., Пахомова Ж.Е. Экстрагенитальная патология у беременных в регионе с высокой рождаемостью // Здоровоохранение Российской Федерации. 2010. № 4. С. 45-48.
7. Ан А.В., Пахомова Ж.Е. Материнская летальность после кесарева сечения // Проблемы репродукции. 2010. Т. 16. № 3. С. 83-86.
8. Ахмедов Ф. К., Курбонова З. Ш. Мочевая кислота-маркер развития преэклампсия //Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – 2017. –

№. 3-4. – С. 27-29.

9. Ахметгалиев, А.Р. Алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов. / А.Р. Ахметгалиев, И.Ф. Фаткуллин, А.А. Мунавирова, Ф.И. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 132-136.

10. Бабажанова Ш.Д., Любич А.С., Пахомова Ж.Е. Факторы риска тромбоэмболии легочной артерии по данным конфиденциального анализа случаев материнской смерти // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 19-19.1.

11. Батырева, Н.В. Факторы риска очень ранних преждевременных родов / Н.В. Батырева, С.С. Синицына, Е.Н. Кравченко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 1. – С. 57-61.

12. Белинина А.А., Баринов С.В., Кадцина Т.В., Колядо О.В., Молчанова И.В. Роль акушерского пессария и микронизированного прогестерона в снижении частоты ранних преждевременных родов у беременных с многоплодием // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2022. Т. 7. № 3. С. 22-29.

13. Борзова Н.Ю., Раджабова Н.Р., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Малышкина А.И. Новый прогностический критерий исхода беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67. № 2. С. 97-100.

14. Буданов, П.В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения / П.В. Буданов, С.В. Регул // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 32-34.

15. Вагинальный микробиом и преждевременные роды. Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18. № 7. С. 60-64.

16. Волкова, А.С. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога / А.С. Волкова, Е.А. Круглова, А.А. Кузьмин [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 3. – С. 79.

17. Волокитина Е.И. Причины, прогнозирование и доклинические методы

диагностики сверхранных преждевременных родов // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 2022.

18. Гаврилова, А.А. Сверхранные и ранние преждевременные роды: спорные вопросы / А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // Здоровье и образование в 21 веке: жур-нал. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 24-28.

19. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Рад-зинского, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.

20. Гондаренко, А.С. Исходы сверхранных преждевременных родов. / А.С. Гондаренко, Т.В. Галина, Н.М. Маркарян [и др.] // Вестник Российского уни-верситета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 28-32.

21. Горина К.А., Ходжаева З.С., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е., Припутневич Т.В. Особенности профиля органических кислот амниотической и цервико-вагинальной жидкостей беременных высокого риска преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2022. № 3. С. 39-48.

22. Горюнова, А.Г. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты / А.Г. Горюнова, М.С. Симонова, А.В. Мурашко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, №2. – С. 76-80.

23. Джаббарова Л. А., Рузиева Н. Х. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИН И ПУТЕЙ СНИЖЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ //VOLGAMEDSCIENCE. – 2021. – С. 304-305.

24. Джаббарова Ю.К., Пахомова Ж.Е. Достижения акушерско-гинекологической науки в узбекистане (2018-2021 гг.) // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. № 6-1. С. 47-50.

25. Доброхотова, Ю.Э. Результаты исследования цервико-вагинальной микро-биоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими прежде-временными родами / Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко, А.Е. Гуцин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11.

– С. 50-59.

26. Доброхотова, Ю.Э. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации / Ю.Э. Доброхотова, П.В. Козлов, Ж.А. Мандрыкина, А.В. Степанян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 144 с.

27. Закурина, А.Н. Новые подходы к ультразвуковой диагностике хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Закурина, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 1. – С. 52-53.

28. Игнатко, И.В. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода / И.В. Игнатко, М.М. Мирющенко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 1-4.

29. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии: рук-во для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 320 с.

30. Иуси Е.С., Шарипова М.С., Каспарова А.Э., Гилёва С.Л., Чёрная Е.Е. Влияние курения различных сигарет на риск реализации преждевременных родов // Научный медицинский вестник Югры. 2022. Т. 32. № 2. С. 75-77.

31. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Хайдукова Ю.В., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С. Частота и исходы экстремально ранних преждевременных родов у беременных женщин с новой коронавирусной инфекцией covid-19 // Якутский медицинский журнал. 2023. № 1 (81). С. 80-83.

32. Казачков Е.Л., Семёнов Ю.А., Веряскина Ю.А., Казачкова Э.А., Чижовская А.В. Профиль экспрессии ряда микрорнк в плаценте при своевременных и преждевременных родах // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Т. 6. № 1. С. 22-37.

33. Камилова М.С., Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 30-35.

34. Комилова М.С., Разикова К.Х., Искандаров Ж.М., Пахомова Ж.Е.

Цитокино-эндокринный профиль организма при физиологической и прерывающейся беременности и морфологические особенности плаценты // Молодежный инновационный вестник. 2016. Т. 5. № 1. С. 203-205.

35. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 1. С. 18-23.

36. Каримов З.Д., Жаббаров У.У., Хусанходжаева М.Т., Абдикулов Б.С., Пахомова Ж.Е. Последствия тяжелой контузии матки у беременных // Акушерство и гинекология. 2012. № 6. С. 63-68.

37. Кан Н.Е., Салпагарова З.Х., Тютюнник В.Л., Щипицына В.С., Красный А.М. Содержание про- и антиоксидантов в капиллярной крови при преждевременных родах // Акушерство и гинекология. 2022. № 1. С. 56-61.

38. Каплан, Ю.Д. Причины невынашивания беременности у женщин с корригированной шейкой матки / Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 4 (54). – С. 17-21.

39. Капительный, В.А. Нарушения маточно-плацентарной перфузии как предиктор инфекционного осложнения беременности / В.А. Капительный, М.В. Берешвили, И.М. Красильщиков // Интерактивная наука. – 2016. – № 1. – С. 33-41.

40. Капустин Р.В., Алексеенкова Е.Н., Аржанова О.Н. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом // В книге: Беременность и сахарный диабет. Абашова Е.И., Алексеенкова Е.Н., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н., Боровик Н.В., Евсюкова И.И., Капустин Р.В., Коган И.Ю., Коптева Е.В., Мишарина Е.В., Тиселько А.В., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Цыбук Е.М., Шелаева Е.В., Шенгелия М.О., Шенгелия Н.Д., Шилова Е.С., Хачатурян А.Р., Ярмолинская М.И. и др. руководство для врачей. Москва, 2023. С. 87-99.

41. Квардина М.М., Орлова Т.Ю., Благодарева М.С. Применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи беременным с факторами риска преждевременных родов // Научные известия. 2022. № 27. С. 71-73.

42. Керчелаева, С.Б. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах / С.Б. Керчелаева, О.В. Кузнецова, А.В. Тягунова [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – №7. – С. 56.
43. Клинические рекомендации (протокол лечения). Истмико-цервикальная недостаточность / МЗ РФ. – М., 2021. – 44 с.
44. Клинические рекомендации (протокол). Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.] – М., 2020. – 66 с.
45. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1023 с.
46. Колобов, А.В. Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов, Е.В. Мусатова, В.Е. Карев [и др.] // Архив патологии. – 2014. – № 1. – С. 22-26.
47. Корытко, А.А. Влияние избыточной массы тела и ожирения на фертильность и вынашивание беременности / А.А. Корытко // МЭЖ. – 2016. – №7 (79). – С. 22-26.
48. Красный, А.М. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК / А.М. Красный, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 86-91.
49. Кузибаева, Р.К. Опыт прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов / Р.К. Кузибаева, Н.Н. Гранатович // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 140-144.
50. Құдайбергел Б.Т., Едельбаева А.С., Тасыбай А.Қ., Турдыбекова Я.Г., Амирбекова Ж.Т. Сравнительный анализ частоты преждевременных родов среди женщин, заразившихся коронавирусной инфекцией // Наукосфера. 2022. № 8-1. С. 73-81.
51. Лазарева, Г.А. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности / Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева, О.И. Клычева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27, №. 18 (189). – С. 5-10.

52. Ланг, Т. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)» / Т. Ланг, Д. Альтман Д.; пер. с англ. О.Ю. Ребровой, Е.А. Ракиной // Медицинские технологии. Оценка и выбор. –2014.– № 1. – С. 10-15.
53. Лебедева, А.В. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверхнормальными преждевременными родами / А.В. Лебедева, О.А. Зотова, В.И. Черняева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 27-33.
54. Лосева, О.И. Современные подходы к ведению беременных женщин с истинно-цервикальной недостаточностью / О.И. Лосева, Т.И. Прохорович, С.Н. Гайдук // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 99-102.
55. Магзумова Н. М. и др. Микробиологические изменения в плаценте у беременных с дородовым излитием околоплодных вод // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019. – №. 5. – С. 158-162.
56. Мамадалиева Г.И., Рузиева Н.Х., Абдуразакова Г.А. Целесообразность применения cin-diag в диагностике доброкачественных заболеваний шейки матки // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. № 6-2. С. 99-102.
57. Марат А. Структура и факторы риска преждевременных родов / А. Марат, Т. Укыбасова // Клиническая медицина Казахстана. – 2017. – № 3 (45). – С. 14-17.
58. Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Филькина О.М., Харламова Н.В. Состояние здоровья детей, родившихся от экстремально ранних преждевременных родов с синдромом задержки развития плода // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3. № 1. С. 194.
59. Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 6. С. 130-136.

60. Мельникова, Т.А. Анализ течения беременности у женщин, инфицированных *Ur. Urealyticum*, в зависимости от степени колонизации генитального тракта. / Т.А. Мельникова, М.М. Падруль, Э.С. Горовиц, Г.И. Работникова // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 26-30.
61. Муратова Н.Д., Эшонходжаева Д.Д., Бабаджанова Г.С. Эффективность микронизированного прогестерона в профилактике преждевременных родов // Журнал теоретической и клинической медицины. 2023. № 2. С. 68-70.
62. Намжилова, Л.С. Новые возможности прогнозирования очень ранних преждевременных родов / Л.С. Намжилова, И.Б. Фаткуллина, С.В. Коротова, А.В. Ли-Ван-Хай // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 134, № 3. – С. 60- 63.
63. Нефёдова, Н.А. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н.А. Нефёдова, О.А. Харлова, Н.В. Данилова [и др.] // Архив патологии. – 2016. – № 2. – С. 55-62.
64. Новикова С.В., Зароченцева Н.В., Дальниковская Л.А., Климова И.В. Истмико-цервикальная недостаточность - предиктор преждевременных родов // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. № 2. С. 30-36.
65. Новикова, В.А. Оценка рисков кровотечения при преждевременных родах исходя из его причин / В.А. Новикова, Г.В. Каменских, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №2. – С. 78-84.
66. Носенко, Е.Н. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов / Е.Н. Носенко, С.И. Жук, А.В. Рутинская // Журнал «Жіночий лікар». – 2017. – № 2 (70). – С. 28-35.
67. Норбаева Х.К., Пахомова Ж.Е. Совершенствование клинико-диагностических мероприятий у беременных с бессимптомной бактериурией // Врач-аспирант. 2011. Т. 49. № 6.2. С. 349-353.
68. Обидова В.Л. Изучение компенсаторно-приспособительных особенностей фетоплацентарной системы при преждевременных родах //

Экономика и социум. 2023. № 4-1 (107). С. 431-437.

69. Обидова В.Л. Особенности фетоплацентарной системы при преждевременных родах (литературный обзор) // Экономика и социум. 2023. № 4-1 (107). С. 438-444.

70. Островская, О.В. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при недоношенности / О.В. Островская, О.В. Кожарская, С.В. Су-прун [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №70. – С. 68- 73.

71. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Вестник современной клинической медицины. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-disfunktsii-endoteliya-fetoplatsentarnogo-kompleksa-pri-prezhdevremennoy-otsloyke-normalno-raspolozhennoy-platsenty> (дата обращения: 12.07.2023).

72. Пахомова Ж.Е., Абдурахманов О.Р., Абдуразакова Г.А. Особенности течения хронического цервицита у женщин с герпетической инфекцией // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13. № 1. С. 51-54

73. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Основные звенья механизма патогенеза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т. 14. № 6. С. 46-53.

74. Погорелова, Т.Н. Протеомные маркеры прогнозирования преждевременных родов / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 2. – С. 18-22.

75. Польской В.С., Миненок В.А. Факторы риска преждевременных родов // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2022. Т. 2. С. 117-122.

76. Попов, А.А. Внутриматочные синехии: век спустя / А.А. Попов, Т.Н. Маннанникова, А.С. Алиева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – №12. – С. 895-899.

77. Пустотина, О.А. Прегравидарная подготовка / О.А. Пустотина // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С. 64-70.

78. Пустотина, О.А. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова // Медицинский совет. – 2016. – № 4. – С. 130-136.
79. Раджабова Н.Р., Таланова Ия.Е., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Патогенетическое обоснование прогнозирования преждевременных родов // Женское здоровье и репродукция. 2022. № 2 (53). С. 56-70.
80. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия.V 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. – 872 с.
81. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема. / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – Прил. 3 (21). – С. 55-64.
82. Радынова, С.Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / С.Б. Радынова, Е.А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28042>.
83. Рахимов Х.П., Пахомова Ж.Е. Тактика родоразрешения и объем оперативного вмешательства у беременных с миомой матки // Врач-аспирант. 2011. Т. 48. № 5.2. С. 296-301.
84. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2015. – 1040 с.
85. Рузиева Н. Х. Роль оксидантного стресса в развитие преждевременных родов //МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ЧАСТНОЙ ПРАКТИКИ УЗБЕКИСТАНА КЛИНИКА «МАНЛИҲО-SHIFO» & V «МАНЛИҲО-SHIFO» & V. – 2019. – С. 40.
86. Рузиева Н.Х. Доклиническая диагностика преждевременных родов //

Медицинские новости. 2019. № 7 (298). С. 74-75.

87. Рузиева Н.Х. Применение активных методов - элемент повышения эффективности обучения // Достижения науки и образования. 2018. № 15 (37). С. 85-87.

88. Рузиева Н.Х., Джаббарова Л.А., Джаббарова Ю.К. Причины и пути снижения преждевременных родов с использованием международных подходов // Re-Health Journal. 2021. № 1 (9). С. 14-18.

89. Рузиева Н.Х., Исмаилова И.Р. Магне-в6 в профилактике и лечении анемии у беременных сборнике: ГЛОБАЛИЗАЦИЯ НАУКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ. Сборник статей Международной научно-практической конференции. Ответственный редактор: А.А. Сукиасян. 2014. С. 148-154.

90.

91. Рузиева Н.Х. Системная воспалительная реакция в патогенезе развитии преждевременных родов // Журнал теоретической и клинической медицины. 2018. № 4. С. 103-105.

92. Рузиева Н.Х., Джаббарова Л.А., Джаббарова Ю.К. ПРИЧИНЫ И ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЖДУНАРОДНЫХ ПОДХОДОВ // Re-health journal. 2021. №1 (9). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-i-puti-snizheniya-prezhdevremennyh-rodov-s-ispolzovaniem-mezhdunarodnyh-podhodov>.

93. Садыкова Г.К., Олина А.А. Оценка влияния микроэлементов на экспрессию факторов ангиогенеза при преждевременных родах // Женское здоровье и репродукция. 2022. № 2 (53). С. 71-86.

94. Самешимы Х. Преждевременные роды и досрочное родоразрешение. пер. с англ. под ред. И. В. Игнатко. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 312 с.

95. Саргсян Г.С., Беспалова О.Н. Оценка риска спонтанных преждевременных родов у беременных с акушерским пессарием // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 2. С. 49-60.

96. Саргсян Г.С., Пачулия О.В., Беспалова О.Н. Эффективность

акушерского пессария dr. Arabin в профилактике очень ранних и ранних преждевременных родов при двойнях // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 3. С. 31-42.

97. Свиридова А.В., Константинова О.Д. К вопросу о преждевременных родах на фоне коронавирусной инфекции // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2023. Т. 13. № 2. С. 157-164.

98. Семенов, Ю.А. Факторы риска преждевременных родов / Ю.А. Семенов, В.С. Чулков, М.Г. Москвичёва, В.В. Сахарова // Сибирский медицинский журнал.– 2015. – № 6. – С. 29-33.

99. Серебренникова, Е.С. Сравнительная характеристика факторов риска детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела / Е.С. Серебренникова, Д.П. Безбородов, Л.Г. Баженова [и др.] // Мать и дитя в Куз-бассе. – 2015. – № 1. – С. 43-47.

100. Симанов, И.В. Сроки появления основных клинических симптомов преэклампсии на современном этапе / И.В. Симанов // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2017. – Т. 3, №3 (13). – С. 51-56.

101. Соснина, А.К. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 3. – С. 43-51.

102. Стяжкина, С.Н. Перестройка иммунной системы во время беременности / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненкова, Т.А. Повышева, Е.А. Тулынина // Наука, техника и образование. – 2015. – № 4 (10). – С. 185-187.

103. Тетелютина, Ф.К. Особенности родовой деятельности у женщин с хроническим пиелонефритом / Ф.К. Тетелютина, М.Л. Черненкова // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 67-71.

104. Тошева И. И., Ихтиярова Г. А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек //РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – №. 1. – С. 16-19.

105. Тошева И. И., Ихтиярова Г. А. Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы новорожденных с дородовым излитием околоплодных вод // *Opinion leader*. – 2020. – №. 2. – С. 56-60.
106. Ушакова, С.В. Современные методики коррекции истмико-цервикальной недостаточности / С.В. Ушакова, Н.В. Зароченцева, А.А. Попов [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – №5. – С. 117-123.
107. Фомичев В.А., Октябрьская Е.В. Влияние вариантов анестезии на сократительную способность миометрия и состояние плода в условиях преждевременных родов // *Интерактивная наука*. 2022. № 7 (72). С. 30-33.
108. Фомичев В.А., Октябрьская Е.В. Показатели общей гемодинамики и родовой травматизм в условиях преждевременных родов при различных вариантах анестезиологического обеспечения // *Интерактивная наука*. 2022. № 7 (72). С. 33-37.
109. Фомичев В.А., Октябрьская Е.В. Эффективность обезболивания преждевременных родов при различных вариантах анестезиологического обеспечения // *Интерактивная наука*. 2022. № 7 (72). С. 37-40.
110. Халитова Р.Ш., Зиганшин А.М., Мухаметдинова И.Г., Мудров В.А. Преждевременные роды: влияние факторов риска на исходы беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022. Т. 71. № 3. С. 43-52.
111. Хамидова Нигора Рустамовна, Туксанова Дилбар Исматовна, Негматуллаева Мастура Нуруллаевна, Ахмедов Фарход Кахрамонович Современный подход к профилактике ранних послеродовых кровотечений // *Биология и интегративная медицина*. 2020. №3 (43). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-profilaktike-rannih-poslerodovyh-krovotecheniy>
112. Хикматова Н.И., Гариб В.Ф., Пахомова Ж.Е., Гариб Ф.Ю. Определение антиспермальных *ige* антител у женщин с бесплодием, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65. № 7. С. 435-438.
113. Чудук Н.В., Конашук Д.Р. Факторы риска развития преждевременных

родов в гродненской области республики беларусь // Международный студенческий научный вестник. 2023. № 1. С. 16.

114. Чухловина, М.Л. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности / М.Л. Чухловина, С.Е. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 508-514.

115. Шодиева Х.Т., Пахомова Ж.Е., Назарова Д.Э., Сидикходжаева М.А., Ахмедова Г.А., Парвизи Н.И. Факторы риска преждевременных родов при многоплодной беременности // Журнал теоретической и клинической медицины. 2023. № 2. С. 127-129.

116. Шостак Д.П., Пашов А.И., Волкова Л.В., Степанцова М.Г. Результаты гистологического исследования плацент при преждевременных родах у жительниц калининградской области с наследственной дезадаптацией гемостаза // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9. № 3. С. 218-221.

117. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Стерильное воспаление при преэклампсии и угрозе преждевременных родов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66. № 1. С. 127-134.

118. Щербаков, В.И. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6, сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская, М.В. Волков // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3. – С. 50- 54.

119. Щербатюк, Е.С. Особенности состояния здоровья и проблемы реабилитации детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (обзор) / Е.С. Щербатюк, С.А. Хмилевская, Н.И. Зрячкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 245-251.

120. Яковлева, О.В. Сравнительная эффективность предикторов преждевременных родов / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова // Лечащий врач. – 2019. – №3. – С. 52- 55.

121. Aboulghar M, Aboulghar M. Singleton birth weight and premature birth after in vitro fertilization: Do we have evidence? *Fertil Steril*. 2021;116(1):64-65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.010. Epub 2021 May 8. PMID: 33972082.
122. Adams, M. Association between perinatal interventional activity and 2-year outcome of Swiss extremely preterm born infants: a population-based cohort study. /M. Adams, T.M. Berger, C. Borradori-Tolsa [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, N 3.– P.e024560.
123. Agarwal, S. Fetal adrenal gland biometry and cervical elastography as predictors of preterm birth: a comparative study / S. Agarwal, A. Agarwal, P. Joon [et al.] // *Ultrasound*. – 2018. – Vol. 26, N 1. – P. 54-62.
124. Anderson PJ, Zeitlin J. Prognosis after very preterm birth: Insights for the future. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022 Sep;36(5):591-593. doi: 10.1111/ppe.12921. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950681.
125. Australian Government Department of Health. Pregnancy Care Guidelines. 23 Risk of preterm birth // Australian Government Department of Health: site. – Commonwealth of Australia, 2018. URL: <https://beta.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-d-clinical-assessments/risk-of-preterm-birth> (23.12.2018).
126. Baer, R.J. High risk of spontaneous preterm birth among infants with gastroschisis. / R.J. Baer, C.D. Chambers, K.K. Ryckman [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A*. – 2019. – Vol. 179, N 1. – P. 37-42.
127. Baer, R.J. Previous Adverse Outcome of Term Pregnancy and Risk of Preterm Birth in Subsequent Pregnancy / R.J. Baer, V. Berghella, L.J. Muglia [et al.] // *Matern. Child Health J*. – 2019. – Vol. 23, N 4. – P. 443-450.
128. Berry, M.J. Outcomes of infants born at 23 and 24 weeks' gestation with gut perforation / M.J. Berry, L.J. Port, C. Gately, M.D. Stringer // *J Pediatr Surg*. – 2019. – Apr 17. – P. pii: S0022-3468(19) 30293-3. [Epub ahead of print].
129. Bonuccelli GA, Negrini R, da Silva Ferreira RD. Premature Birth in Women with Endometriosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2022 Jan;29(1):250-259. doi: 10.1007/s43032-021-00712-1. Epub 2021 Aug 23. PMID:

34426947.

130. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 19;22(22):12504. doi: 10.3390/ijms222212504. PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766.

131. Çekmez, Y. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth / Y. Çekmez, G. Kiran, E.T. Haberal [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 246.

132. Chen MJ, Kair LR, Schwarz EB, Creinin MD, Chang JC. Future Pregnancy Considerations after Premature Birth of an Infant Requiring Intensive Care: A Qualitative Study. *Womens Health Issues.* 2022 Sep-Oct;32(5):484-489. doi: 10.1016/j.whi.2022.03.004. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35491347; PMCID: PMC9532354.

133. Chien, H.C. Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation / H.C. Chien, C.H. Chen, T.M. Wang [et al.] // *Pediatr Neonatol.* – 2018. – Vol. 59, N 2. – P. 168-175.

134. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):17-23. doi: 10.1002/ijgo.13184. PMID: 32524595.

135. Cobo, T. Noninvasive Sampling of the Intrauterine Environment in Women with Preterm Labor and Intact Membranes / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // *Fetal Diagn Ther.* – 2018. – Vol. 43, N 4. – P. 241-249.

136. Commentaries on Viewpoint: Premature birth: a neglected consideration for altitude adaptation. *J Appl Physiol (1985).* 2022 Oct 1;133(4):979-982. doi: 10.1152/jappphysiol.00476.2022. PMID: 36216407.

137. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Sep;227(3):440-461.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.023. Epub 2022

Apr 20. PMID: 35460628; PMCID: PMC9420758.

138. Couceiro J, Matos I, Mendes JJ, Baptista PV, Fernandes AR, Quintas A. Inflammatory factors, genetic variants, and predisposition for preterm birth. *Clin Genet*. 2021 Oct;100(4):357-367. doi: 10.1111/cge.14001. Epub 2021 May 28. PMID: 34013526.
139. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;69:40-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003. Epub 2020 Sep 22. PMID: 33039310.
140. Daalderop, L.A. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews / L.A. Daalderop, B.V. Wieland, K. Tomsin [et al.] // *JDR Clin Trans Res*. – 2018. – Vol. 3, N 1. – P. 10-27.
141. Debevec T, Narang BJ, Manferdelli G, Millet GP. Last Word on Viewpoint: Premature birth: a neglected consideration for altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2022 Oct 1;133(4):983-984. doi: 10.1152/jappphysiol.00503.2022. PMID: 36216408.
142. Debevec T, Narang BJ, Manferdelli G, Millet GP. Premature birth: a neglected consideration for altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2022 Oct 1;133(4):975-978. doi: 10.1152/jappphysiol.00201.2022. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708701.
143. Deng, W. Endothelial Cells in the Decidual Bed Are Potential Therapeutic Targets for Preterm Birth Prevention / W. Deng, J. Yuan, J. Cha [et al.] // *Cell Rep*. – 2019. – Vol. 27, N 6. – P. 1755-1768.
144. Desplanches, T. Cost-effectiveness of diagnostic tests for threatened preterm labor in singleton pregnancy in France / T. Desplanches, C. Lejeune, J. Cottenet [et al.] // *Cost Eff Resour Alloc*. – 2018. – Vol. 16. – P. 21.
145. Di Fabrizio, L. New methods for preterm birth prediction: the PAMG-1 test / L. Di Fabrizio, I. Giardina, I. Cetin [et al.] // *Minerva Ginecol*. – 2018. – Vol. 70, N 5. – P. 635–640.
146. Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, Scambia G, D'Ippolito S. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on

- Pregnancy Outcomes. *Front Immunol.* 2020 Oct 23;11:528202. doi: 10.3389/fimmu.2020.528202. PMID: 33193302; PMCID: PMC7645041.
147. Diemert A, Arck PC. Preterm birth: pathogenesis and clinical consequences revisited. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug;42(4):375-376. doi: 10.1007/s00281-020-00809-w. PMID: 32960305; PMCID: PMC7508730.
148. Dom AM, Mather A, Seligman NS. Prevention of preterm birth in multiples. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;33(2):72-77. doi: 10.1097/GCO.0000000000000686. PMID: 33427762.
149. Dubois, J. The dynamics of cortical folding waves and prematurity-related deviations revealed by spatial and spectral analysis of gyrification / J. Dubois, J. Lefèvre, H. Angleys [et al.] // *Neuroimage.* – 2019. – Vol. 185. – P. 934-946.
150. Evmenenko A.O. The emotional state of women with preterm delivery experience: a review of russian and foreign publications // *Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования.* 2023. Т. 12. № 1-1. С. 145-150.
151. Ferguson, K.K. Environmental chemicals and preterm birth: Biological mechanisms and the state of the science / K.K. Ferguson, H.B. Chin // *Curr Epidemiol Rep.* – 2017. – Vol. 4, N 1. – P. 56-71.
152. Fischer, L.A. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link / L.A. Fischer, E. Demerath, P. Bittner-Eddy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Apr 30. – P. pii: S0002-9378(19)30614-3 [Epub ahead of print].
153. Fritz ,T. Outcome of extremely preterm infants after iatrogenic or spontaneous birth / T. Fritz, K. Källén, K. Maršál, B. Jacobsson // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97, N 11. – P. 1388-1395.
154. Gardener H, Sun Q, Grandjean P. PFAS concentration during pregnancy in relation to cardiometabolic health and birth outcomes. *Environ Res.* 2021 Jan;192:110287. doi: 10.1016/j.envres.2020.110287. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33038367; PMCID: PMC7736328.
155. Goldstein, R.F. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis / R.F. Goldstein, S.K. Abell,

- S. Rana- sinha [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, N 21. – P. 2207–2225.
156. Gomez-Lopez N, Galaz J, Miller D, Farias-Jofre M, Liu Z, Arenas-Hernandez M, Garcia-Flores V, Shaffer Z, Greenberg JM, Theis KR, Romero R. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022 Jun 20;164(2):R11-R45. doi: 10.1530/REP-22-0046. PMID: 35559791; PMCID: PMC9233101.
157. Grgic, G. C-reactive protein as a biochemical marker of idiopathic preterm delivery / G. Grgic, F. Skokic, G. Bogdanovic // *Med. Arh.* – 2010. – Vol. 64, N 3. – P. 132- 134.
158. Griggs KM, Hrelc DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth: A Clinical Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2020 Nov/Dec;45(6):328-337. doi: 10.1097/NMC.0000000000000656. PMID: 33074911.
159. Helmo, F.R. Intrauterine infection, immune system and premature birth /F.R. Helmo, E.A.R. Alves, R.A.A. Moreira [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, N 9. – P. 1227-1233.
160. Hernandez-Andrade, E. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18–24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery / E. Hernandez-Andrade, E. Maymon, S. Luewan [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46, N 5. – P. 489-501.
161. Hesselman, S. Maternal complications in settings where two-thirds of extremely preterm births are delivered by cesarean section / S. Hesselman, M. Jonsson,E.B. Råssjö [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 45, N 1. – P. 121-127.
162. Hoffman MK. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;138(6):945-946. doi: 10.1097/AOG.0000000000004612. PMID: 34794160; PMCID: PMC8607754.
163. Jacob, J. Cost effects of preterm birth: a comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm, and full-term birth in the first 3 years after birth /J. Jacob, M. Lehne, A. Mischker [et al.] // *Eur. J. Health. Econ.* – 2017. – Vol.

18, N 8. – P. 1041-1046.

164. Jiang, M. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth / M. Jiang, M.M. Mishu, D. Lu, X. Yin // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57, N 6. – P. 814-818.

165. Kaempf JW, Dirksen KM. The Birth of Tragedy? Extremely Premature Births and Shared Decision-Making. *Am J Bioeth.* 2022 Nov;22(11):59-66. doi: 10.1080/15265161.2022.2123981. PMID: 36332042.

166. Kamilova I.A., Pakhomova J.E., Nadjmutdinova D.K. Analysis of the role of 1g / 2g polymorphism in the mmp1 gene in the development and clinical course of cervical intraepithelial neoplasia// *European Journal of Molecular and Clinical Medicine.* 2020. T. 7. № 2. C. 850-859.

167. Komilova M.S., Pakhomova Zh.E. The value of the factors of endothelial dysfunction in the development of abruption placentae // *European Science Review.* 2015. № 7-8. C. 47-48

168. Komilova M.S., Pakhomova Zh.E. The reaction of systemic inflammatory response in premature detachment of normally situated placenta // *European Science Review.* 2015. № 7-8. C. 49-51..

169. Kim J.I. Multiple factors in the second trimester of pregnancy on preterm labor symptoms and preterm birth / J.I. Kim, M.O. Cho, G.Y. Choi // *J. Korean. Acad. Nurs.* – 2017. – Vol. 47, N 3. – P. 357-366.

170. Kook, S.Y. Vitamin D-binding protein in cervicovaginal fluid as a non-invasive predictor of intra-amniotic infection and impending preterm delivery in women with pre- term labor or preterm premature rupture of membranes / S.Y. Kook, K.H. Park, J.A. Jang [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N 6. – 0198842.

171. Kosinska-Kaczynska, K. Rapid cervical phIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies is inefficient in predicting preterm delivery prior to 34 gestational weeks /K. Kosinska-Kaczynska, I. Szymusik, D. Bomba-Opon [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2018. – Vol. 89, N 6. – P. 321-325.

172. Lee WL, Chang WH, Wang PH. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021

Sep;60(5):805-806. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.004. PMID: 34507652.

173. Linehan, L.A. Subsequent pregnancy outcomes following second trimester mis- carriage-A prospective cohort study / L.A. Linehan, A.G. Morris, S. Meaney, K. O'Dono- ghue // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – Vol. 237. – P. 198-203.

174. Magnus, M.C. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study / M.C. Magnus, A.J. Wilcox, N.H. Morken [et al.]// BMJ. – 2019. – Vol. 364. – P. 1869.

175. Masho, S.W. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? / S.W. Masho, D.L. Bishop, M. Munn // BMC Pregnancy Childbirth. – 2013. – Vol. 13. – P. 120.

176. Mastrolia, S.A. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study / S.A. Mastrolia, Y. Baumfeld, R. Hershkovitz [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, N 22. – P. 2705-2710.

177. Melchor, J. C. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spon- taneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: ret- rospective cohort study / J.C. Melchor, H. Navas, M. Marcos [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 51, N 5. – P. 644-649.

178. Melchor, J.C. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis /J.C. Melchor, A. Khalil, D. Wing [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 52, N 4. – P. 442-451.

179. Minnaard, M.C. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data / M.C. Min- naard, J.A.H. de Groot, R.M. Hopstaken [et al.] // CMAJ. – 2017. – Vol. 189, N 2. – P. E56-E63.

180. Mojahed B.S., Shahraki Z., Fallahi D. Association of maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein a in 11-14 weeks pregnant women with developing abortion and preterm labor // Russian Bulletin of Obstetrician-

Gynecologist. 2022. T. 22. № 2. C. 13-17.

181. Morris, R.K. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / R.K. Morris, A. Bilagi, P. Devani, M.D. Kilby // *Prenat. Diagn.* – 2017. – Vol. 37, N 3. – P. 253-265.

182. Murray, S.R. Geographical differences in preterm delivery rates in Sweden: A population-based cohort study / S.R. Murray, J. Juodakis, J. Bacelis [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98, N 1. – P. 106-116.

183. Nazarova D. E. et al. THE ROLE OF OXIDANT STRESS IN THE DEVELOPMENT OF PREMATURE CHILDBIRTH // *Central Asian Journal of Pediatrics.* – 2021. – T. 2021. – №. 1. – C. 30-36.

184. Nogueira da Gama SG, Martinelli KG, Soares Dias BA, Pereira-Esteves AP, do Carmo Leal M, Dos Santos-Neto ET. A population-based study of the relationship between advanced maternal age and premature/early-term birth in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Oct;159(1):173-181. doi: 10.1002/ijgo.14057. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34860423.

185. Oh, K.J. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency / K.J. Oh, R. Romero, J.Y. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 27. – pii: S0002-9378(19) 30495-8. [Epub ahead of print]

186. Oskovi Kaplan, Z.A. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview / Z.A. Oskovi Kaplan, A.S. Ozgu-Erdinc // *J. Pregnancy.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 8367571.

187. Ottolini KM, Andescavage N, Keller S, Limperopoulos C. Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatr Res.* 2020 Jan;87(2):194-201. doi: 10.1038/s41390-019-0508-3. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31349359; PMCID: PMC7374795.

188. Palacio, M. Uterine cervical length measurement to reduce length of stay in patients admitted for threatened preterm labor: a randomized trial / M. Palacio, J. Caradoux, M. Sánchez [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2018. – Vol. 43, N 3. – P.

184-190.

189. Park, H. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study / H. Park, K.H. Park, Y.M. Kim [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 146.

190. Petel, D. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis / D. Petel, N. Winters, G.C. Gore [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, N 12. – P. e022133.

191. Radochova, V. Periodontal disease and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes / V. Radochova, I. Kacerovska Musilova, M. Stepan [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 31, N 21. – P. 2852- 2861.

192. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, Narita S, Rahman MS, Bilano V, Ota E, Gilmour S, Shibuya K. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(9):758-70. doi: 10.1111/obr.12293. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26094567.

193. Rahmati, S. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis / S. Rahmati, MiladAzami, N. Parizad, K. Sayehmiri // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1-151.

194. Ravi, M. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms suggestive of preterm labor / M. Ravi, M. Beljorie, K. Masry // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. – 2018. – May 28. – P. 1-6. [Epub ahead of print].

195. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Mar;4(2S):100551. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100551. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34896357.

196. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, Herranz A, Melamed N, Ferrero S, Barrett J, Aldecoa V, Palacio M. Individualized treatment of

preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):296.e1-296.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.037. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35257664.

197. Rydze RT, Wang S, Schoyer KD. Preterm birth: is it the patient or the process? *Fertil Steril.* 2021 Mar;115(3):583-584. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.021. PMID: 33712102.

198. Santipap, M. Combination of three-dimensional ultrasound measurement of foetal adrenal gland enlargement and placental alpha microglobulin-1 for the prediction of the timing of delivery within seven days in women with threatened preterm labour and preterm labour / M. Santipap, V. Phupong // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38, N 8.– P. 1054-1059.

199. Schummers, L. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age / L. Schummers, J.A. Hutcheon, S. Hernandez- Diaz [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2018. – Vol. 178, N 12. – P. 1661-1670.

200. Seidmann, L. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight / L. Seidmann, Y. Kamyshanskiy, S.Z. Martin [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 215. – P. 134-140.

201. Sethumadhavan, S.P. Cervical length measurement by transvaginal sonography in predicting preterm labour in low risk women / Sandeep Sethumadhavan P., Raju Agarwal, Jayamol M. Anilkumar, Anup Ramchandran Pillai // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 6, N 12. – P. 5563-5567.

202. Sharma N, Watkins OC, Chu AHY, Cutfield W, Godfrey KM, Yong HEJ, Chan SY. Myo-inositol: a potential prophylaxis against premature onset of labour and preterm birth. *Nutr Res Rev.* 2023 Jun;36(1):60-68. doi: 10.1017/S0954422421000299. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34526164; PMCID: PMC7614523.

203. Silva TV, Bento SF, Katz L, Pacagnella RC. "Preterm birth risk, me?" Women risk perception about premature delivery - a qualitative analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Sep 18;21(1):633. doi: 10.1186/s12884-021-04068-x. PMID: 34537000; PMCID: PMC8449432.
204. Šimják, P. Proactive approach at the limits of viability improves the short-term outcome of neonates born after 23 weeks' gestation / P. Šimják, J. Smíšek, M. Koucký [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46, N 1. – P. 103-111.
205. Smith, C.J. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. / Smith C.J., Baer R.J., Oltman S.P. [et al.] // *PLoS One*. 2018 Dec 21;13(12):e0209579.
206. Son, M. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin / M. Son, E.S. Miller // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, N 8. – P. 445-451.
207. Sundrani, D. Investigating the expression of MMPs and TIMPs in preterm placenta and role of CpG methylation in regulating MMP-9 expression / D. Sundrani, A. Narang, S. Mehendale [et al.] // *IUBMB Life*. – 2017. – Vol. 69, N 12. – P. 985-993.
208. Swiatkowska-Freund, M. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives / M. Swiatkowska-Freund, K. Preis // *Int. J. Womens Health*. – 2017. – Vol. 21, N 9. – P. 245-254.
209. Troncoso, F. Gestational diabetes mellitus is associated with increased promigratory activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 and reduced expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 / F. Troncoso, J. Acurio, K. Herlitz [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 8. – P. e0182509.
210. Tsikouras, P. Comparative Evaluation of Arabin Pessary and Cervical Cerclage for the Prevention of Preterm Labor in Asymptomatic Women with High Risk Factors / P. Tsikouras, G. Anastasopoulos, V. Maroulis [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2018. – Vol. 15(4). – P. pii: E791.
211. Varley-Campbell, J. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation / J. Varley-Campbell, R. Mújica-Mota, H. Coelho [et al.] // *Health Technol Assess*. – 2019. – Vol. 23, N 13. – P. 1-226.

212. Vaz, S.A. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy / S.A. Vaz, S.K. Dotters-Katz, J.A. Kuller // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2017. – Vol. 72, N 3. – P. 194-201.
213. Victora, J.D. Collaborators: Pelotas Cohorts Study Group. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years / J.D. Victora, M.F.D. Silveira, C.T. Tonial [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2018. – Dec 12. – P. pii: S0021-7557(18) 30631-4 [Epub ahead of print].
214. Vieira VS, Feiten TDS, Ferrari RS, Dalcin PTR, Ziegler B. Predictive factors for premature birth and respiratory exacerbation in pregnancies of women with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Jan-Feb;98(1):33-38. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.02.009. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34115976; PMCID: PMC9432334.
215. Vitti, F.P. Association between Caffeine Consumption in Pregnancy and Low Birth Weight and Preterm Birth in the birth Cohort of Ribeirão Preto / F.P. Vitti, C. Grandi, R.C. Cavalli [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol Obstet.* – 2018. – Vol. 40, N 12. – P. 749-756.
216. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):31-33. doi: 10.1002/ijgo.13195. PMID: 32524596.
217. Yamaguchi, A. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children's Study / A. Yamaguchi, H. Kyozuka, K. Fujimori [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. – Vol. 98, N 3. – P. 359-364
218. Yue, H. Gestational exposure to PM(2.5) impairs vascularization of the placenta / H. Yue, X. Ji, Y. Zhang [et al.] // *Sci Total Environ.* – 2019. – Vol. 665. – P. 153-161.
219. Zhang, G. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth / G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, N 12. – P. 1156-1167.
220. Zhang, Y. Maternal haemoglobin concentration and risk of preterm birth in a Chinese population / Y. Zhang, Z. Li, H. Li [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. –

Vol. 38, N 1. – P. 32-37.

221. Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Liu J. Association of Maternal Obesity in Early Pregnancy with Adverse Pregnancy Outcomes: A Chinese Prospective Cohort Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Jun;27(6):1030-1036. doi: 10.1002/oby.22478. Epub 2019 May 8. PMID: 31070002.