

*На правах рукописи*

**НИКИФОРОВА Надежда Владимировна**

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук,  
доцент

**Керимкулова Надежда Вячеславовна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

**Унанян Ара Леонидович**

доктор медицинских наук, руководитель акушерского отдела, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»

**Мозговая Елена Витальевна**

**Ведущая организация** – ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова Минздрава России, [www.niimid.ru](http://www.niimid.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Панова Ирина Александровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность научного исследования**

Охрана материнства и детства является одним из ведущих направлений современного здравоохранения. В настоящее время у акушеров-гинекологов не вызывает сомнения значимость проблем, связанных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), которая представляет собой синдром нарушения формирования соединительной ткани (СТ) в эмбриональном, фетальном и постнатальном периодах. Повышенный интерес к данной уникальной онтогенетической аномалии определяется ее высокой распространенностью (до 80%), клиническим полиморфизмом и широким спектром неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [Кан Н. Е. и др., 2013; Гаспаров А. С. и др., 2014; Масленников А. В., 2014; Демура Т. А., 2014; Климанцев И. В., 2016; Яковлев В. М. и др., 2016; Смольнова Т. Ю., 2016].

Одним из основных регуляторов образования СТ является магний. В последнее время нарушению обмена данного элемента как предрасполагающему фактору развития различных заболеваний и состояний, включая ДСТ, уделяется особое внимание. Дефицит магния ассоциирован с различными осложнениями беременности и родов: невынашивание и недонашивание беременности, артериальная гипертензия беременных, симфизиопатия, гестационный диабет и метаболический синдром в послеродовом периоде [Кошелева Н. Г., 2010; Громова О. А., 2011; Мозговая Е. В., 2013; Николаева Л. Б. и др., 2013; Унанян А. Л. и др., 2014; Серов В. Н. и др., 2014].

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

### **Степень разработанности темы**

В последние десятилетия отмечается увеличение числа исследований, посвященных патологии СТ при ряде гинекологических заболеваний и состояний в акушерстве. Вопросы акушерских и перинатальных исходов у пациенток с наследственными нарушениями СТ рассматривались многими учеными [Сухих Г. Т., 2010; Кан Н. Е., 2013; Громова О. А., 2013; Гаспаров А. С., 2014; Стяжкина С. Н., 2014; Масленников А. В., 2014; Демура Т. А., 2014, Климанцев И. В., 2016, Смольнова Т. Ю., 2016 и др.]. В литературе достаточно широко изучены особенности течения беременности и родов при отдельно взятых проявлениях ДСТ [Бакашвили Ш. Б., 2010; Порываева М. Ю., 2013; Бадриева Ю. Н., 2015 и др.]. Однако в доступных источниках отсутствуют данные

о взаимосвязи внешних и висцеральных проявлений НДСТ между собой и с осложнениями гестационного процесса.

Общеизвестно, что частота акушерских осложнений напрямую зависит от функционирования маточно-плацентарного комплекса. В доступных научных публикациях сведения о структурных особенностях плацент от родильниц с НДСТ немногочисленны и отличаются противоречивостью [Кесова М. И., 2012; Кудинова Е. Г., 2012; Кан Н. Е. и др., 2013; Климанцев И. В., 2016]. Недостаточная освещенность морфологических аспектов диктует необходимость изучения структурных проявлений ДСТ в последах.

Проблема ДСТ находится в центре внимания многих специалистов, но до сих пор отсутствуют единые подходы к ее диагностике и классификации, данные о распространенности варьируют в широких пределах. Диагностике ДСТ посвящены труды Э. В. Земцовского (2013), В. М. Яковлева и др. (2016), Т. Ю. Смольновой (2016) и др. Вопросы раннего выявления НДСТ до сих пор являются дискуссионными, до конца не согласовано минимальное количество признаков, необходимых для ее диагностики.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению содержания магния у беременных с НДСТ, разрабатываются критерии, позволяющие оценивать процессы обмена в СТ, осуществлять раннюю диагностику НДСТ и прогнозировать возможные осложнения беременности [Громова О. А., 2012; Николенко Л. А. и др., 2012; Сушенцова Т. В., 2013; Мозговая Е. В., 2013; Унанян А. Л., 2014; Лукина Т. С., 2015; Тетюлина Ю. Н. и др., 2015; Адамян Л. В. и др., 2015; Фадеева Т. С., 2016].

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

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

#### **Задачи научного исследования**

1. Установить особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
2. Уточнить критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных на основании использования математической модели.

3. Определить особенности биохимических параметров крови: уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах, свободного оксипролина в сыворотке крови у беременных с соединительнотканной дисплазией.
4. Выявить структурные и функциональные особенности последов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании изучения морфологии органов и экспрессии коллагенов III, IV типа и металлопротеиназы-9 в плодовых сосудах и структурах органа.

### **Научная новизна исследования**

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

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

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

Всего в условиях женских консультаций г. Иваново, ОБУЗ «Родильный дом № 1» и ОБУЗ «Родильный дом № 4» г. Иваново было обследовано 140 беременных. Основную группу составили 90 женщин с признаками НДСТ, контрольную – 50 беременных без НДСТ. Пациентки были сопоставимы по возрасту и социальному статусу. Критерии включения в основную группу: наличие не менее 6 фенотипических и/или висцеральных маркеров НДСТ, одноплодная беременность. Критерии исключения: дифференцированные формы НДСТ; пациентки с тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологией, которая не рассматривается в рамках НДСТ; многоплодная беременность.

Обследование проводилось трижды в динамике беременности (I, II, III триместр). Определение уровня магния в сыворотке производилось на биохимическом автоматическом анализаторе Konelab (Thermo Fisher Scientific). Содержание магния в эритроцитах определялось по цветной реакции с титановым желтым, уровень свободного оксипролина в сыворотке крови – по методике Bergman и Loxley в модификации С. С. Тетянец (1985).

Морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проводились на базе ФГБУ ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова Минздрава России. Исследование последов включало визуализацию и обзорную морфологию с оценкой зрелости ворсин хориона, локализации и характеристики патологических очагов, адаптивных и компенсаторных процессов. ИГХ анализ включал визуализацию экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), коллагенов III и IV типов (COLIII и COLIV). В качестве первичных антител использовались кроличьи поликлональные антитела класса AntiMMP-9 к ММП-9 в рабочем разведении 1 : 50, кроличьи поликлональные антитела класса AntiCOLIII к COLIII в разведении 1 : 200 и мышьиные моноклональные антитела класса AntiCOLIV (клон COL94) в рабочем разведении 1 : 50 (Abcam, Великобритания, Santa Cruz, США). Визуализацию комплексов антиген – антитело проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом при помощи системы детекции LSAB2 System, HRP (Dako, Германия).

Интенсивность ИГХ оценивали в баллах (при 0 – отсутствие экспрессии, от 1 до 3 – минимальная или слабая, умеренная и максимальная) с последующим расчетом индекса экспрессии (ИЭ) по формуле:  $ИЭ = \sum P(i) \times i / 100$ , где  $P(i)$  – процент клеток, окрашенных с различной интенсивностью;  $i$  – интенсивность окрашивания от 0 (отсутствие окрашивания) до 3 (1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – максимальное) баллов. С помощью 100-точечной сетки в 5 полях зрения определяли удельный объем COLIII и COLIV в структурах плаценты, содержащих тот или иной коллаген, и рассчитывали в процентах их удельный объем. Кроме удельного объема коллагенов в мкм рассчитывали толщину коллагенпозитивных базальных мембран эндотелия сосудов пуповины и стволовых ворсин с помощью программы «ВидеоТест Мастер-Морфология-4».

Для обработки результатов использовались методы стандартной математической статистики. Для оценки прогностических возможностей методов с помощью программы MedCalc v. 9.3.7.0. проведен ROC-анализ с определением AUC (area under the ROC-curve), чувствительности и специфичности. Для оценки факторов риска рассчитывался относительный риск (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ) с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

## **Положения, выносимые на защиту**

Женщины с недифференцированной дисплазией соединительной ткани относятся к группе риска развития акушерских осложнений, отдельные проявления соединительнотканной дисплазии у данной категории беременных служат предикторами осложнений гестационного процесса.

При выявлении двух и более признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани из 16 высокоинформативных маркеров 1-го и 2-го рангов, таких как гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты в дентине, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторная дистония, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы, прогнозируется наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных.

Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных сопровождается снижением содержания магния в эритроцитах, что служит прогностическим критерием возникновения ретрохориальных гематом у беременных на ранних сроках и артериальной гипертензии, вызванной беременностью, без значительной протеинурии.

Повышение в III триместре содержания оксипролина в сыворотке крови выше 3,42 нг/мл у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволяет прогнозировать развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Морфологические и функциональные изменения в последах у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани обусловлены повышением экспрессии металлопротеиназы-9 и количественным снижением коллагенов III и IV типов в сосудах и строме ворсин.

## **Внедрение результатов в практику**

Разработанный способ раннего прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании определения содержания магния в эритроцитах (патент № 2461833 от 20.09.2012 «Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани») проходит пострегистрационные испытания в ОБУЗ «Родильный дом № 1» и ОБУЗ «Родильный дом № 4» г. Иваново.

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

### **Апробация диссертации**

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

### **Публикации**

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

### **Личное участие автора**

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

### **Объем и структура диссертации**

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

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении гинекологического анамнеза в основной группе достоверно чаще по сравнению с контрольной отмечались аномальные маточные кровотечения – у 36,7% (33) против 14,0% (7), ОР 2,6, ДИ 1,25–5,48), позднее менархе (у 10,0% (9) против 2,0% (1) и синдром гиперандрогении (33,3% (30) против 8,0% (4), ( $p < 0,05$ ). Только у беременных с НДСТ отмечался пролапс гениталий – 6,7% (6) ( $p < 0,05$ ).

Ретроспективный анализ акушерского анамнеза показал, что только у беременных с НДСТ встречалась истмико-цервикальная недостаточность – у 6,7% (6) ( $p < 0,05$ ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – у 6,7% (6) ( $p < 0,05$ ) и раннее послеродовое гипотоническое кровотечение – у 11,1% (10) ( $p < 0,01$ ). В данной группе достоверно чаще отмечались: преждевременные роды (11,1% (10) против 2,0% (1) в контрольной группе), быстрые роды (17,8% (16) против 2,0% (1) ( $p < 0,05$ )).

Настоящая беременность у женщин основной группы достоверно чаще осложнялась: формированием ретрохориальной гематомы – у 10,0% (9), начавшимся выкидышем в I триместре – у 20,0% (18) (ОР 6,0, ДИ 1,331–27,048,  $p < 0,05$ ), ОРЗ во II триместре – у 6,7% (6), многоводием в III триместре – у 6,7% (6), угрожающими преждевременными родами – у 14,4% (13), артериальной гипертензией, вызванной беременностью, без значительной протеинурии – у 10,0% (9), субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ПН) в III триместре – у 11,1% (10), симфизиопатией – у 10,0% (9) ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследований последних лет указывают на негативное влияние НДСТ на течение беременности [Кесова М. И., 2012; Масленников А. В. и др., 2014; Лукина Т. С., 2015; Климанцев И. В., 2016]. Одним из наиболее часто возникающих осложнений может быть угроза прерывания беременности. Данное осложнение является полиэтиологичным. С позиции ДСТ, к развитию данного осложнения и в последующем к формированию ПН могут приводить аномалии развития половых органов, нейрогуморальный дисбаланс, истмико-цервикальная недостаточность, инфицирование вследствие нарушения структуры и функции естественных барьеров и иммуносупрессии, возникающей при беременности, а также дефицит магния, изначально имеющийся у женщин с ДСТ. Нарушением функционирования иммунной системы и снижением барьерных свойств СТ при НДСТ можно объяснить большую частоту возникновения ОРЗ у беременных с НДСТ. Несостоятельность базальной мембраны сосудистой стенки и нарушения системы гемостаза могут приводить к возникнове-

нию отслойки плодного яйца на ранних сроках, а также микро- и макроотслоек на более поздних сроках [Кудинова Е. Г., 2012; Кесова М. И., 2012; Гаспаров А. С. и др., 2014; Масленников А. В., 2014; Демура Т. А., 2014, Климанцев И. В., 2016]. В формировании гипертензивных расстройств при беременности определенную роль играют генетические факторы, влияющие на метаболизм СТ и морфологических субстратов, что приводит к изменению функции нейроэндокринной системы. Выявленные нами осложнения беременности способствовали развитию ПН. К симфизиопатии у беременных могут приводить нарушения минерального обмена, включая обмен магния, а также расслабление соединительнотканного аппарата малого таза, возникающее как при воздействии на организм прогестерона и релаксина [Мозговая Е. В., 2010], а также при изначально имеющейся несостоятельности СТ.

В родах в основной группе достоверно чаще диагностировались: раннее излитие околоплодных вод – у 14,4% (13), быстрые роды – у 6,7% (6), разрывы шейки матки и влагалища – у 10,0% (9), дефект последа – у 10,0% (9), полное плотное прикрепление плаценты – у 6,7% (6) ( $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе: раннее излитие околоплодных вод – у 4,0% (2), дефект последа – у 2,0% (1); травматизм мягких тканей родового канала, быстрые роды и полное плотное прикрепление плаценты в контрольной группе отсутствовали.

Путем кесарева сечения были родоразрешены 55,6% (50) беременных с НДСТ и 24,0% (12) женщин контроля. В структуре показаний к операции у женщин основной группы достоверно чаще встречались: ПОНРП в первом периоде родов – у 13,3% (12) и симфизиопатия – у 10,0% (9) ( $p < 0,05$ ). Только в основной группе отмечалось такое НДСТ-ассоциированное состояние, явившееся показанием к кесареву сечению, как кососмещенный таз – 7,8% (7) беременных ( $p < 0,05$ ). Другими показаниями к кесареву сечению в основной группе послужили: неэффективность медикаментозной коррекции аномалий родовой деятельности (АРД) – у 6,7% (6), рубец на матке – у 5,6% (5), причем у 4,4% (4) выявлена неполноценность рубца на матке, клинически узкий таз (КУТ) 2-й степени – у 5,6% (5), миопия высокой степени с изменениями на глазном дне – у 4,4% (4), перинатальные потери в анамнезе – у 2,2% (2). В контрольной группе показаниями к операции стали: неполноценность рубца на матке – у 8,0% (4), неэффективность медикаментозной коррекции АРД – у 6,0% (3), КУТ 2-й степени – у 6,0% (3), симфизиопатия – у 2,0% (1), ПОНРП в родах – у 2% (1) ( $p > 0,05$ ).

Дети от матерей с НДСТ достоверно чаще по сравнению с контрольной группой рождались в состоянии средней тяжести (20,0% (18) и 8,0% (4) соответственно,  $p < 0,05$ ). Новорожденные от матерей основной группы имели достоверно более низкую оценку на 5-й минуте после рождения ( $7,51 \pm 0,1$

и  $8,49 \pm 0,1$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ). Выявлена достоверно большая частота рождения детей с кожным геморрагическим синдромом – в 11,1% (10) против 2,0% (1) – в контроле ( $p < 0,05$ ), маловесных к сроку гестации – 21,1% (19) против 4,0% (2) ( $p < 0,01$ ). У новорожденных от матерей с НДСТ достоверно чаще отмечен гипотрофический вариант задержки роста плода (ЗРП) – в 11,1% (10) случаев против 4,0% (2) в контроле ( $p < 0,05$ ), гипопластический – только у детей от женщин основной группы – у 10,0% (9) ( $p < 0,05$ ). Превышение уровня стигматизации выявлено у 22,2% (20) новорожденных от матерей с НДСТ и у 10,0% (5) детей контроля ( $p < 0,05$ ). Указанные особенности состояния здоровья новорожденных были обусловлены, с одной стороны, предшествовавшей ПН, гипоксией, как хронической, так и остро возникшей на ее фоне; а с другой – наследственной несостоятельностью СТ, в частности слабостью соединительнотканного каркаса сосудистой стенки и гематомезенхимальной дисплазией.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между распространенностью у пациенток «сколиотической осанки» и «тонкой кожи» ( $p = 0,009$ ), сколиоза и роста более 165 см ( $p = 0,0011$ ). Такой признак, как «тонкая кожа», был ассоциирован с развитием ПН ( $p = 0,013$ ) и быстрыми родами ( $p = 0,01$ ). Фен «тонкая кожа» при ДСТ обусловлен нарушением ремоделирования структурных компонентов СТ, в том числе коллагенов, что также может приводить к нарушению процессов имплантации, плацентации и в последующем к развитию ПН.

Наличие у пациенток нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипотоническому типу было ассоциировано с семикратным риском развития угрозы прерывания беременности ( $p = 0,038$ ) и шестикратным риском возникновения ПН ( $p = 0,023$ ). НЦД была ассоциирована с наличием отклонений в течении периода постнатальной адаптации ребенка ( $p = 0,0073$ ), а также с фенами: «гипермобильность суставов» ( $p = 0,054$ ), «диспропорция размеров пальцев рук» ( $p = 0,0068$ ), «тонкая кожа» ( $p = 0,0011$ ), кариес ( $p = 0,058$ ) и варикозная болезнь вен нижних конечностей ( $p = 0,05$ ).

НЦД по гипотоническому типу – один из основных признаков ДСТ, который зачастую сочетается с проявлениями несостоятельности СТ в опорно-двигательной системе и кожных покровах. Снижение маточно-плацентарного кровотока, обусловленное слабостью соединительнотканного каркаса сосудистой стенки, способствует развитию ПН и, как следствие, угрожающего прерывания беременности [Кесова М. И., 2012; Климанцев И. В., 2016].

Наличие у пациентки пролапса митрального клапана (ПМК) было ассоциировано с семикратным риском развития кольпита ( $p = 0,021$ ), а также шестикратным риском формирования отклонений в течении периода постнатальной адаптации ребенка ( $p = 0,025$ ).

Известно, что степень выраженности НДСТ определяется количеством внешних и висцеральных проявлений [Грачева О. Н., 2012; Земцовский Э. В., 2013; Яковлев В. М. и др., 2016]. По нашим данным, наиболее характерными признаками НДСТ у женщин основной группы были: гипермобильность суставов, арахнодактилия, гиперэластичность кожи, тонкая кожа, «готическое» нёбо, астенический синдром, ПМК, НЦД по гипотоническому типу и варикозная болезнь вен нижних конечностей ( $p < 0,05$ ). В структуре других проявлений ДСТ, отмеченных только у беременных основной группы, преобладали маркеры дисплазии желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы: дискинезия желчевыводящих путей – в 28,9% случаев (26), расширение геморроидальных вен – в 28,9% (26), искривление носовой перегородки – в 28,9% (26), сколиоз и стрии – по 22,2% (20), келоидные рубцы – в 20,0% (18), ложные хорды – в 11,1% (10), гастроэзофагорефлюксная болезнь – в 10,0% (9), сколиоз – в 8,9% (8), врожденный вывих бедра и косо-смещенный таз – в 7,8% (7), плоскостопие – 7,8% (7), правосторонний нефроптоз – в 7,8% (7), пролапс гениталий 1-й степени после первых родов – в 6,7% (6) ( $p < 0,05$ ). Также только у женщин основной группы отмечались гипотония мышц – в 3,3% (3), поливалентная аллергия – в 3,3% (3).

Метод ранжирования признаков НДСТ позволил разработать способ прогнозирования наличия НДСТ у беременных. Прогноз осуществляется на основе 16 высокоинформативных признаков 1-го и 2-го ранга, включающих фенотипические (фены) и висцеральные маркеры ДСТ: гипермобильность суставов, тонкая кожа, дефекты в дентине, астенический синдром, ПМК, варикозная болезнь нижних конечностей, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, НЦД, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы. Анализ их информативности и частоты позволил сформулировать простую и эффективную схему диагностики, при которой НДСТ ставится, если у пациентки найдено не менее двух из 16 высокоинформативных признаков (чувствительность – 94% и специфичность – 100%) (патент РФ на изобретение № 2539996 от 11.12.2014 «Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных»).

Нами было проведено исследование биохимических параметров крови: уровень магния в сыворотке крови и эритроцитах, свободного оксипролина в сыворотке крови. Анализ сывороточного содержания магния в обеих группах не выявил достоверных различий этого показателя на протяжении беременности (табл. 1).

Таблица 1 – Содержание магния в сыворотке крови, ммоль/л (медиана [25; 75 перцентиль])

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

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

Уровень магния в сыворотке крови у женщин с НДСТ в III триместре был достоверно ниже, чем в I ( $p < 0,001$ ) и II триместрах ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе прослеживалась подобная динамика. В основной группе сниженный уровень магния в сыворотке крови (менее 0,8 ммоль/л) в III триместре коррелировал с расширением геморроидальных вен ( $p = 0,023$ ), являлся фактором риска развития церебральной ишемии новорожденного (ОР 10,8, 95% ДИ 1,6–70,0).

Несмотря на клиническую значимость определения концентрации магния в сыворотке крови, нормальные его значения не исключают общего дефицита данного макроэлемента [Громова О. А., 2014]. Другой методикой, обладающей высокой информативностью, является определение уровня магния в эритроцитах. Содержание магния в эритроцитах у женщин основной группы на протяжении беременности было достоверно ниже такового в контроле (табл. 2).

Таблица 2 – Содержание магния в эритроцитах, ммоль/л (медиана [25; 75 перцентиль])

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

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

Проведенный ROC-анализ показал, что содержание магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л – важный прогностический критерий развития ретрохориальных гематом у беременных с НДСТ и угрожающим выкидышем в I триместре (чувствительность – 87,5%, специфичность – 71,4%), что легло в основу разработки способа раннего прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных с НДСТ (патент РФ на изобретение № 2461833 от 20.09.2012 «Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани»). При уровне магния в эритроцитах в III триместре менее 1,5 ммоль/л прогнозируется развитие артериальной гипертензии без значи-

тельной протеинурии у беременных основной группы (чувствительность – 100%, специфичность – 85,7%).

Исследования последних лет показывают, что дефицит магния приводит к широкому спектру осложнений беременности и родов [Николаева Л. Б. и др., 2013; Унанян А. Л. и др., 2014; Громова О. А. и др., 2014]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. С другой стороны, недостаток магния приводит к нарушению обмена СТ, что особенно важно при НДСТ. Беременность сама по себе является состоянием, сопровождающимся дефицитом этого макроэлемента. Таким образом, и НДСТ, и дефицит магния при беременности, усугубляя друг друга, оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и ее исход.

Для изучения метаболизма коллагена нами было определено содержание свободного оксипролина в сыворотке крови. Уровень свободного оксипролина в III триместре у женщин основной группы оказался достоверно более высоким по сравнению с контрольной группой (табл. 3), кроме того в данной группе было отмечено нарастание концентрации свободного оксипролина в III триместре по сравнению с I ( $p < 0,01$ ). ROC-анализ выявил, что повышение данного показателя более 3,42 нг/мл в III триместре у беременных с НДСТ явилось прогностическим критерием развития у них ПОНРП (в том числе и микроотслойки) на фоне мальформаций сосудов плаценты (чувствительность – 83,3%, специфичность – 90%).

Таблица 3 – Содержание оксипролина в сыворотке крови, нг/мл (медиана [25; 75 перцентиль])

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

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

Известно, что повышенный уровень свободного оксипролина указывает на усиленную деградацию коллагенов, в том числе COLIV, который является основой базальных мембран сосудов и гистогематических барьеров [Лукина Т. С., 2015; Тетюлина Ю. Н. и др., 2015; Адамян Л. В. и др., 2015; Фадеева Т. С., 2016]. Указанные изменения могут способствовать формированию таких осложнений беременности, как ПОНРП, ПН, ЗРП. Вероятно, это объясняется не только усиленным катаболизмом СТ, но и процессами ее ремоделирования как проявлением механизмов компенсации в ответ на действие повреждающих факторов.

Патоморфологический анализ плацент пациенток с НДСТ при доношенной беременности выявил достоверное увеличение линейных параметров, толщины и массы во всех случаях ( $p < 0,01$ ). Гиперплазия плаценты, выявленная в 66,0% наблюдений, превышала таковую в контрольной группе в 8,3 раза ( $p < 0,001$ ). Увеличение массы органов противоречит ранее опубликованным результатам [Кан Н. Е. и др., 2013; Климанцев И. В., 2016]. Возможно, повышение количества петрификатов, образующихся при отложении солей кальция и фибриноида, которые по объему и массе существенно превосходят клеточно-соединительнотканый субстрат плацент, может приводить к увеличению их массы. Гиперплазию плацент I (36,0%) и II степени (22,0%) можно объяснить диссоциированным вариантом нарушения созревания ворсин в котиледоне, не оказывающим негативного влияния на пролонгацию беременности до 38–40 недель.

Подтверждением дисфункции плаценты, проявляющейся нарушением трофической, защитной, морфогенетической, репаративной и опорно-механической функций, являлись статистически значимое увеличение (72% случаев) ( $p < 0,0001$ ) аномалий формы и увеличение в 5,2 раза ( $p < 0,001$ ) числа случаев отслойки плаценты, клинически значимой у 13,3% беременных основной группы. А. П. Милованов (1999) относит к ПОНРП субхориальные гематомы, что увеличивает частоту отслоек при НДСТ до 52,0%. Нарушения трофической функции связаны с мальформацией сосудов и магистральным типом кровоснабжения ворсинчатого хориона. При данном варианте кровоснабжения крупные участки плодовой части плаценты и ворсинчатого хориона, особенно по периферии плаценты, лишены сосудов, т. е. аваскуляризированы.

В основной группе была выявлена достоверно большая частота аномального (краевого) прикрепления пупочного канатика в плацентах, в 3 раза чаще установлено перекручивание сосудов в витках пуповины, в 2 раза – варикозное расширение вен и в 2,3 раза – ложные узлы ( $p < 0,001$ ). Артерии и вены пуповины, стволых и промежуточных ворсин находились в состоянии мальформации, участки которой рассматриваются как возможные зоны разрыва.

В отличие от упомянутых в публикациях [Кан Н. Е. и др., 2013, Климанцев И. В., 2016] ворсин промежуточного типа, в последах при НДСТ статистически достоверно преобладает вариант диссоциированного нарушения созревания ворсин (64%;  $p < 0,001$ ) в котиледоне. В плацентах пациенток основной группы достоверно чаще наблюдалось увеличение хронических геморрагических инфарктов (36%) и псевдоинфарктов (56%), приводящих к нарушениям газообмена и трофики и реализованных гипоксией и ЗРП. Установленное в последах с НДСТ воспаление, по-видимому, с участием ММП-9, активирующей инвазию лейкоцитов и инициирующей воспаление, завершается к моменту

родов статистически значимым склерозом плацентарных оболочек и стромы ворсин, в 52% наблюдений – петрификацией зон некроза ( $p < 0,001$ ). Вероятнее всего, некроз диспластичной СТ развивается стремительнее и быстрее завершается метаболическим обызвествлением.

Достоверное увеличение гиперплазированных незрелых ворсин при нарушении дифференцировки и созревания стромы в них и гипоплазия терминальных ворсин являются дизадаптационными процессами, формирующимися в условиях поствоспалительного склероза диспластичной СТ. Несостоятельность адаптивных и компенсаторных процессов в последах пациенток с НДСТ закономерно реализуется в субкомпенсированную стадию хронической ПН в 60,0% случаев против 41,7% – в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Проведенное ИГХ исследование экспрессии COLIII и COLIV, а также MMP-9 позволило установить особенности локализации коллагенов и металлопротеиназы в исследуемых структурах последа. Максимальная экспрессия COLIV в плацентах пациенток контрольной группы выявлена на мембранах и в СТ артерий и вены пуповины, капилляров терминальных ворсин и субэндотелиально – в артериях стволовых ворсин. В структурах плаценты у женщин с НДСТ установлено уменьшение удельного объема COLIV в 1,3 раза – с 11,0 [10,05–11,17] % до 8,0 [8,26–9,11] % по сравнению с контролем ( $p = 0,012$ ). Выявлено статистически достоверное снижение содержания зрелых форм COLIV-позитивных компонентов в базальных мембранах и СТ артерий ( $p = 0,0006$ ) и вены ( $p = 0,01$ ) пуповины, в базальных мембранах капилляров терминальных ворсин, артериях стволовых ворсин. По аналогии с сосудами пуповины при НДСТ толщина коллаген-позитивных структур в базальных мембранах сосудов стволовых ворсин, в частности артерий, уменьшилась с 10,1 [9,14–10,03] мкм в контрольной группе до 6,0 [5,67–7,02] мкм в основной группе ( $p = 0,0006$ ). В мембранах вен структур последа отмечено двукратное уменьшение COLIV-позитивных компонентов до 4,0 [4,37–6,01] мкм. В группе контроля данный показатель составил 8,02 [7,27–8,06] мкм ( $p = 0,004$ ).

ИГХ структур последа и экспрессии зрелых форм COLIII с расчетом его удельного объема и оценкой COLIII-позитивных структур в эндотелиальных мембранах сосудов артериального и венозного русла позволил констатировать, что существует общая закономерность достоверного снижения экспрессии COLIII во всех изучаемых структурах последа. Удельный объем COLIII-позитивных структур в исследуемых компонентах плаценты у женщин с НДСТ уменьшался до 5,0 [4,7–5,3] % при 6,3 [6,0–6,3] % у пациенток контроля ( $p = 0,03$ ). В артериях пуповины толщина субэндотелиальных COLIII-позитив-

ных структур при НДСТ уменьшалась в 1,4 раза, достигая 4,9 [4,6–5,6] мкм при 7,1 [6,6–7,9] мкм – в контроле ( $p = 0,03$ ). Идентичные изменения экспрессии COLIII-позитивных структур выявлены в вене пуповины со статистически достоверным уменьшением толщины волокнистых структур в мембранах эндотелия до 4,7 [4,4–5,5] мкм ( $p = 0,00006$ ). Подобно артериальным и венозным сосудам пуповины, в артериях ( $p = 0,03$ ) и венах ( $p = 0,01$ ) стволовых ворсин ворсинчатого хориона достоверно уменьшалась толщина COLIII-позитивных структур в мембранах эндотелия.

В плацентах от женщин с НДСТ экспрессия ММП-9 имела разнонаправленный характер. В таких структурах последа, как плацентарный фибриноид, эндотелий вен, артерий стволовых ворсин и капилляров терминальных ворсин экспрессия ММП-9 имела тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ). Практически во всех структурах последа от женщин с НДСТ, в том числе в миоцитах вены пуповины, в клетках стромы и СТ вартонова студня, в эндотелии вены пуповины экспрессия ММП-9 повышалась. При этом в таких структурах, как стромальные клетки вартонова студня и эндотелии артерий пуповины, увеличение экспрессии было статистически недостоверно. Вместе с тем статистически достоверно по возрастающей повышался индекс экспрессии (ИЭ) ММП-9 в 2,2 раза в миоцитах артерий пуповины ( $p = 0,0006$ ), в 1,8 раза – в трофобласте терминальных ворсин ( $p = 0,03$ ), в 1,7 раза – в миоцитах вены пуповины ( $p = 0,001$ ), в 1,4 раза – в эндотелии вены пуповины ( $p = 0,007$ ), и в 1,3 раза – в стромальных клетках терминальных ворсин ( $p = 0,004$ ).

Сопоставление результатов ИГХ с опубликованными ранее свидетельствует о подобной динамике COLLIV в рубцовой ткани при несостоятельности послеоперационного рубца на матке у пациенток с НДСТ [Демура Т. А., 2014]. В последах при НДСТ дезорганизация COLLIV и COLIII в СТ мембран и межмышечной СТ сосудов реализуется в аномалию плодовых сосудов. Ключевым звеном морфогенеза мальформации и структурной основы аномалии сосудов пупочного канатика и ворсин являются нарушения дифференцировки развития мышечной и деградации соединительной ткани. Высокие показатели ИЭ ММП-9 при НДСТ выявлены ранее в трофобласте терминальных ворсин и децидуальных клетках [Кан Н. Е. и др., 2013, Климанцев И. В., 2016]. Повышение активности ММП-9 при НДСТ закономерно, поскольку коллагеназа расщепляет коллаген и способствует деградации COLLIV и COLIII типов, а также компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как протеогликаны, декорин, фибромодулин и фибронектин.

Таким образом, изучение COLIV и COLIII типов и ММП-9 убедительно доказывают существующую прогрессирующую деструкцию коллагеновых воло-

кон, предположительно и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, расположенных интерстициально, в базальных и эластических мембранах сосудов пупочного канатика и ворсинчатого хориона последов, полученных от женщин с НДСТ. Прогрессирующее ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса в сосудах пуповины и плаценты завершается формированием порока развития в них в виде мальформации, чреватой негативными последствиями как для плода, так и для матери.

## ВЫВОДЫ

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

3. Наличие у матери синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани создает предпосылки к рождению детей, маловесных к сроку гестации, с кожным геморрагическим синдромом и наличием ряда фенотипических особенностей (гипертелоризм глаз, приращение мочек ушей, гипертелоризм сосков, макротия, эпикант, тугоподвижность тазобедренных суставов).
4. Использование предложенной схемы диагностики, основанной на определении не менее двух из 16 высокоинформативных признаков, включающих гипермобильность суставов, тонкую кожу, дефекты в дентине, астенический синдром, пролапс митрального клапана, варикозную болезнь нижних конечностей, арахнодактилию, гиперрастяжимость кожи, готическое небо, стрии, сколиоз, нейроциркуляторную дистонию, искривление носовой перегородки, систолический шум при аускультации сердца, обусловленный малыми аномалиями развития сердца, врожденный вывих бедра, келоидные рубцы, позволит осуществить раннее выявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани.
5. Несмотря на относительно стабильные показатели сывороточного магния, у женщин с соединительнотканной дисплазией отмечается достоверно более низкая концентрация магния в эритроцитах в течение беременности. Содержание магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л в I триместре служит прогностическим критерием возникновения ретрохориальных гематом при беременности ранних сроков, а показатель магния в эритроцитах менее 1,5 ммоль/л в III триместре определяет прогноз развития артериальной гипертензии, вызванной беременностью. Снижение уровня магния в сыворотке у беременных основной группы в III триместре менее 0,8 ммоль/л является фактором риска развития церебральной ишемии у новорожденных.
6. Показатели свободного оксипролина в сыворотке крови в III триместре были достоверно выше у женщин основной группы по сравнению с беременными контрольной. Значение оксипролина сыворотки крови выше 3,42 нг/мл в III триместре служит прогностическим критерием развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.
7. Морфологические (гипертрофия плаценты, диссоциированное нарушение созревания ворсинчатого хориона, аномалии развития и формирования плодовых сосудов) и функциональные изменения в последах, свидетельствующие о нарушении созревания соединительной ткани, обусловлены увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 и снижением количества коллагенов III и IV типа в структурных компонентах сосудов пуповины и терминальных ворсин.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Пат. 2461833 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup> G 01 N 33/50. Способ прогнозирования возникновения ретрохориальных гематом у беременных, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Керимкулова Н. В., **Никифорова Н. В.**; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России. – 2011122878/15; заявл. 06.06.2011 ; опубл. 20.09.2012. Бюл. № 26. – 1 с.
2. **Никифорова, Н. В.** Особенности клинического течения беременности ранних сроков и содержания магния в сыворотке крови и в эритроцитах у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **Н. В. Никифорова**, Н. В. Керимкулова // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. – 2013. – № S5. – С. 34–38.
3. Пат. 2539996 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup> А 61 В 5/00. Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / Керимкулова Н. В., **Никифорова Н. В.**, Громова О. А., Торшин И. Ю. : заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. – № 2013118898/14 ; заявл. 23.04.2013 ; опубл. 11.01.2014, Бюл. № 3. – 1 с.

4. Особенности биохимических показателей крови у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова**, Е. А. Лялина, Е. Е. Виноградова // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 76–77.
5. Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы для новорожденных у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. П. Перетятко, **Н. В. Никифорова**, Р. А. Кузнецов [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2018. – № 1. – С. 4–9.

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

6. Керимкулова, Н. В. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова** // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2009. – Т. 14, Прил. – С. 63–64.
7. Керимкулова, Н. В. Особенности содержания свободного оксипролина в сыворотке крови у беременных ранних сроков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова**, О. Ю. Киселева // Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья»: сб. тез. – М., 2012. – С. 53–55.
8. Керимкулова, Н. В. Частота встречаемости недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова**, О. Ю. Киселева // Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья»: сб. тез. – М., 2012. – С. 55–57.
9. Керимкулова, Н. В. Течение беременности и ее исход на фоне дисплазии соединительной ткани с использованием нутрициальной коррекции магниевого дефицита / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова**, О. А. Громова // Земский врач. – 2012. – № 4(15). – С. 3–10.
10. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова**, И. С. Владимирова [и др.] // Земский врач. – 2013. – № 2(19). – С. 23–27.
11. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты и морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты / Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова**, В. Н. Серов [и др.] // Земский врач. – 2013. – № 2(19). – С. 5–9.
12. Керимкулова, Н. В. Влияние уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на особенности состояния здоровья новорожденных / **Н. В. Никифорова**, О. С. Широкова //

- Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Рос. сб. науч. трудов с междунар. участием. – Вып. 3. – М. ; Тверь ; СПб., 2013. – С. 329–335.
13. Течение беременности и ее исход на фоне дефицита соединительной ткани с использованием нутрициальной коррекции омега-3 ПНЖК и цитратом магния. Случай из практики / О. А. Громова, Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова** [и др.] // Международная медицина. – 2013. – № 1(2). – С. 85–94.
  14. Перетятко, Л. П. Клинические и структурные особенности последов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. П. Перетятко, **Н. В. Никифорова**, Н. В. Керимкулова // Клиническая медицина – 2015 : сб. матер. междунар. науч. конф. – М., 2015. – С. 38–48.
  15. Влияние органического магния на течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и состояние здоровья их новорожденных / О. С. Широкова, Н. В. Керимкулова, **Н. В. Никифорова** [и др.] // Современная медицина и фармацевтика: теория, практика, эксперименты : сб. матер. междунар. науч. конф. / под ред. Б. Б. Фишмана. – М., 2015. – С. 50–57.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРД	аномалии родовой деятельности
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ЗРП	задержка роста плода
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
ИЭ	индекс экспрессии
КУТ	клинически узкий таз
ММП-9	матриксная металлопротеиназа-9
НДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НЦД	нейроциркуляторная дистония
ПМК	пролапс митрального клапана
ПН	плацентарная недостаточность
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
СТ	соединительная ткань
COLIII	коллаген III типа
COLIV	коллаген IV типа

**НИКИФОРОВА Надежда Владимировна**

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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 29.06.2018. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.