

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕРЕЖДЕНИЕ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ»**

УДК 618.3-06:613.25

АСИЛЗОДА МАХАСТИИ МИРЗОГАЙБУЛЛО
Особенности развития плацентарной
недостаточности у беременных женщин в
зависимости от массы тела

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Камилова Мархабо Ядгаровна

ДУШАНБЕ – 2024

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	10
Глава 1. Современные представления о пренатальном развитии плода при аномальной массе тела беременной женщины (обзор литературы).....	17
1.1. Особенности формирования и функционирования плаценты при физиологической беременности.....	17
1.2. Особенности патогенеза развития плацентарной недостаточности.....	24
1.3. Синдром задержки развития плода: понятие, классификация, частота.....	31
1.4. Гормональная и гемодинамическая развития функции плаценты в норме и при патологии.....	36
1.5. Ожирение и дефицит массы тела как факторы риска развития плацентарной недостаточности.....	40
1.6. Прегравидарная подготовка женщин с дефицитом массы тела и ожирением.....	42
1.7. Профилактика плацентарной недостаточности и синдром задержки развития плода у женщин в зависимости от массы тела.....	44
Глава 2. Материал и методы исследования.....	48
2.1. Материал исследования.....	48
2.2. Методы исследования.....	52
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	62
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных групп женщин.....	62
3.2. Гормональная функция плаценты беременных в зависимости от массы тела беременной женщины.....	76
3.3. Гемодинамическая функция плаценты в зависимости от массы тела беременной женщины.....	83

Глава 4. Эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением.....	91
4.1. Обоснование необходимости комплексной профилактики плацентарной недостаточности	91
4.2. Клиническая характеристика женщин, отобранных для проведения профилактики.....	96
4.3. Эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и с дефицитом массы тела.....	100
Выводы.....	127
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	129
Перечень публикаций соискателя ученой степени.....	130
Список литературы.....	131

Перечень сокращений и условных обозначений

АП – артерия пуповины

БПП – биофизический профиль плода

ВАК- Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВДМ – высота стояния дна матки

ДГ – доплерография

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИР – индекс резистентности

КТГ – кардиотокография

МБПП – модифицированный биофизический профиль плода

МА – маточные артерии

МГВП – маловесный к гестационному возрасту плод

МКБ-10 - Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X-го пересмотра

МКБ-ПС- применение ВОЗ Международной классификации болезней - X к случаям смерти в перинатальный период

НСТ – нестрессовый тест

ООН - Организация Объединенных Наций

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОЖ – окружность живота

ПИ – пульсационный индекс

ПС – перинатальная смертность

ПСС – пиковая систолическая скорость кровотока

РДС - респираторный дистресс-синдром

РНС - ранняя неонатальная смерть

РКИ - рандомизированное контролируемое испытание

СДО – систоло-диастолическое отношение

СМА – среднемозговая артерия плода

СЗРП– синдром задержки внутриутробного развития плода

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦУР - Цели устойчивого развития

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. С начала 21 века неинфекционные заболевания являются основным вызовом здоровья человечества, т.к. они приобрели характер мировой пандемии. Среди них особо следует отметить ожирение, которое, являясь по сути патологическим состоянием, в структуре общей коморбидности значительно утяжеляет сопутствующую патологию, но и снижает качество жизни даже в качестве самостоятельной патологии.

Глобальная оценка ВОЗ (2021) распространенности ожирения во всем мире предоставила следующие цифры: почти 2 миллиарда взрослых и 340 миллион детей и подростков имеют избыточную массу тела. По сравнению с 1975 годом, произошло увеличение числа людей с ожирением в 3 раза.

Ранее считалось, что ожирение характерно для населения, проживающего в странах с высоким уровнем дохода. Однако на сегодняшний день оно все более распространяется и в странах со средним и низким уровнями дохода. Так, в некоторых странах Африки с 2000 г. число детей в возрасте до 5 лет, страдающих ожирением, выросло почти на 50%. Увеличивается количество населения с ожирением и в странах Азии.

В Республике Таджикистан не только ожирение, но и дефицит массы тела являются достаточно распространенными состояниями среди населения, в том числе и среди женщин репродуктивного возраста [А.П. Пулатова и соавт., 2016; WHO, 2021].

Зачастую ожирение и дефицит массы тела связаны с особенностями питания, характеризующимися неправильным соотношением углеводов, белков и жиров, а также микронутриентов. В некоторых случаях эти состояния обусловлены сопутствующей соматической патологией [В.Е. Радзинский, 2014]

Репродуктивный возраст – временной период, когда женщины выполняют функцию деторождения. Различными исследованиями было определено, что течение беременности и родов у женщин с избыточной, а

также низкой массой тела сопровождается более высокой частотой осложнений сравнительно с беременными с нормальной массой [Э.К. Айламазян, 2014; А.П. Пулатова, 2017].

Одним из осложнений беременности у таких женщин является плацентарная недостаточность, которая отрицательно воздействует на перинатальные исходы. Плацентарная недостаточность может быть причиной развития и другого серьёзного осложнения – преэклампсии. Преэклампсия в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на значительные усилия мирового медицинского сообщества, много лет занимает ведущие позиции [M. Can, 2014; R.A. Salam 2014; D.M. Rahmatulloeva, 2017].

Плацентарная недостаточность характеризуется неполноценностью гормональной, гемодинамической, питательной функций. Гормоны обеспечивают регуляцию роста и развития плода при условии своевременного и полноценного поступления питательных веществ. Другим назначением гормонов является регуляция развития самой плаценты, которая самостоятельно продуцирует собственные гормоны. Учитывая, что плацента содержит различные гормональные рецепторы, можно предположить, что на неё гормоны воздействуют аутокринным, паракринным и эндокринным путями. Функционирование плаценты происходит в зависимости от потребностей плода, количества поступления питательных веществ, что позволяет ей адаптироваться в случаях несоответствия потребностей плода в питательных веществах должному его росту при неблагоприятных условиях пренатального периода. Таким образом, гормоны оказывают воздействие на морфологические характеристики, транспортную и эндокринную функции плаценты [Q. Zhou, 2022].

До настоящего времени не уточнены механизмы развития плацентарной недостаточности у беременных с ожирением и дефицитом массы тела. Исследования в данном направлении внесут уточнения в

патогенез развития плацентарной недостаточности у женщин с диспропорциями массы тела.

Определение значимости аномальной массы тела в качестве фактора риска развития плацентарной недостаточности является весьма актуальным направлением исследования, так как имеет важное значение для оценки целесообразности профилактики плацентарной недостаточности у женщин, имеющих риск её возникновения [М.Я. Камилова с соавт., 2016].

В литературе ведутся споры касательно целесообразности терапии уже развившейся плацентарной недостаточности. Проведёнными ранее исследованиями в акушерском отделе ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» (ГУ ТНИИАГ и П) доказана эффективность терапии донаторами оксида азота на ранних стадиях плацентарной недостаточности и отсутствие эффекта от лечения при субкомпенсированной и декомпенсированной её формах. Существующие единичные исследования, посвящённые профилактике плацентарной недостаточности, свидетельствуют о дефиците научных данных по этой патологии, что определяют актуальность проведения настоящего исследования, посвящённого прогнозированию и профилактике плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела [М.Я. Камилова и др. 2016; Felipe Vadilo-Ortega, 2012; Gui Shunping et al., 2014].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Изучение и анализ литературных источников по вопросам влияния ожирения и дефицита массы тела у беременной на пренатальное развитие плода показали, что данная проблема вызывает широкий научный интерес. В то же время остаются не до конца изученными вопросы особенностей патогенеза развития дисфункции эндотелия и плацентарной недостаточности у беременных в зависимости от индекса массы тела. Не изучены нюансы ангиогенеза плаценты, функции плаценты (гормональная, гемодинамическая)

у беременных в зависимости от массы тела, а также в зависимости от её прибавки во время беременности.

Преимущество препаратов для профилактики плацентарной недостаточности изучались в акушерском отделе ТНИИАГ и П, при этом было показано, что наиболее приемлемым является донаторы оксида азота в сочетании с антиоксидантами. Доказано, что введение в рацион питания цельного зерна снижает прибавку массы тела, в период беременности риск диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В частности изучены нейропротективное и антиоксидантное действие пророщенного коричневого риса. В диетологическом аспекте возрастает интерес повышения питательных и биоактивных свойств некоторых продуктов питания путем проращивания, что является естественным диетическим методом коррекции болезней, связанных с образом жизни, к которым в частности относятся ожирение и дефицит массы тела. Исследования по эффективности профилактики плацентарной недостаточности с включением в рацион питания пророщенного зерна у беременных женщин с аномальным индексом массы тела остаются весьма актуальными.

Связь исследования с программами, проектами и научной тематикой. Диссертационное исследование проведено в рамках НИР акушерского отдела ГУ ТНИИАГ и П МЗ и СЗН РТ на тему: “Диагностика, лечение, прогнозирование и профилактика осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия”, регистрационный номер 0119 ТУ 00997.

Диссертационная работа соответствует плану для реализации Национальных стратегий Республики Таджикистан, направленных на снижение материнской и перинатальной смертности, что будет способствовать достижению Целей устойчивого развития тысячелетия. В Таджикистане действующие программы по репродуктивному здоровью предусматривают повышение качества помощи матерям и детям. Настоящее исследование предусматривает профилактику плацентарной недостаточности

у женщин с ожирением и дефицитом массы тела, что будет способствовать улучшению качества помощи женщинам с факторами риска развития плацентарной недостаточности.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучение особенностей развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в зависимости от массы тела для оптимизации прогнозирования и профилактики плацентарной недостаточности.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения беременности и родов у женщин в зависимости от массы тела.
2. Определить значимость дефицита массы тела и ожирения в качестве факторов риска развития плацентарной недостаточности у беременных женщин.
3. Оценить гормональную функцию плаценты у беременных женщин с дефицитом массы тела и ожирением в зависимости от массы тела.
4. Изучить состояние гемодинамической функции плаценты у беременных женщин с дефицитом массы тела и с ожирением.
5. Определить эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у беременных с дефицитом массы тела и ожирением, на фоне применения натуральных пищевых добавок.

Объект исследования. Объектом исследования явились беременные женщины с ожирением и дефицитом массы тела. Все обследованные женщины посещали консультативные приемы в консультативно-диагностической поликлинике ТНИИАГ и П и поступили на роды в клинику института. Среди 138 обследованных женщин: 20-с нормальной массой тела (контрольная группа), 61-с избыточной массой тела и ожирением (основная группа I) и 57 - с дефицитом массы тела (основная группа II). Женщины основной группы I распределены на подгруппы: 1 – с избыточной массой тела (31 женщин), 2 - с ожирением I степени (20 женщин), 3 - с ожирением II степени (10 женщин). Для исследования эффективности комплексной профилактики обследованы 16 женщин с ожирением и 14 женщин с

дефицитом массы тела, которые были взяты на учет в ранние сроки беременности.

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение частоты и степени тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода, выраженности дисфункции эндотелия, оценка маточно-плодово-плацентарного кровотока и параметров фетометрии, гормональной функции плаценты, изучение акушерских и перинатальных исходов, оценка профилактики плацентарной недостаточности у женщин с аномальной массой тела. Исследования проведены в акушерском отделе ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

На первом этапе проведено обще-клиническое обследование беременных женщин с ожирением и дефицитом массы тела. Изучена клиничко-социальная характеристика, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, установлена значимость факторов риска развития плацентарной недостаточности, особенности развития плацентарной недостаточности и функционирования плаценты в зависимости от массы тела женщины.

На втором этапе проспективно проведено сравнение женщины с ожирением и дефицитом массы тела. Проведен анализ эффективности профилактики плацентарной недостаточности с учетом дифференцированных подходов. У женщин с ожирением профилактика плацентарной недостаточности предусматривала использование донаторов оксида азота в период ангиогенеза, дробное, сбалансированное питание и включением в рацион питания пророщенного зерна. У женщин с дефицитом массы тела профилактика включала также диету с высокой калорийностью и назначение донаторов оксида азота. Эффективность профилактики плацентарной недостаточности оценивалась по результатам сравнительного анализа частоты и степени выраженности нарушений кровотока в системе

“мать–плацента-плод” и перинатальных исходов в зависимости от того, проводилась или не проводилась профилактика.

Научная новизна исследования. Проведен сравнительный анализ особенностей течения беременности, родов, акушерских и перинатальных исходов у женщин с различным индексом массы тела и показано, что как при ожирении, так и дефиците массы тела частота таких осложнений как угроза прерывания беременности, преэклампсия и нарушения кровотока в системе “мать-плацента-плод” повышается, по сравнению с аналогичными показателями женщин с нормальной массой тела. Доказано, что риск развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у женщин с дефицитом массы тела выше, чем у женщин с ожирением. В то же время при избыточной массе тела и ожирении степень риска возрастает по мере увеличения степени ожирения. Установлено, что акушерские исходы, характеризующиеся частотой операции кесарево сечение, частотой осложнений родов при ведении через естественные родовые пути, частотой кровотечений в послеродовом периоде и гнойно-септических осложнений, у женщин с ожирением и дефицитом массы тела статистически значимо не отличаются. Доказаны однонаправленные изменения гормонов фето-плацентарного комплекса при ожирении и дефиците массы тела, проявляющиеся снижением средних уровней плацентарного лактогена, прогестерона, эстрадиола и эстриола. Повышение частоты угрозы прерывания беременности и преэклампсии у женщин с ожирением и дефицитом массы тела при выявленных изменениях уровней гормонов подтверждает общность патогенеза развития угрозы прерывания беременности и преэклампсии с нарушениями гормональной функции плаценты. Доказано, что у женщин с ожирением и дефицитом массы тела нарушения кровотока диагностируются во всех звеньях системы кровообращения между матерью и плодом, а степень нарушений кровотока в большей степени выражена у женщин с дефицитом массы тела, чем у женщин с ожирением. Показано, что ведение беременности у женщин с

ожирением и дефицитом массы тела, которое предусматривает обеспечение правильного питания в зависимости от индекса массы тела, включение в пищевой рацион проросших зёрен пшеницы, применение донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами в период активного ангиогенеза способствует снижению вероятности развития осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия, улучшению акушерских и перинатальных исходов. Научно обоснована эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

В диссертации представлены результаты особенностей развития плацентарной недостаточности у беременных женщин с избыточной и недостаточной массой тела. Показано, что ожирение и дефицит массы тела являются факторами риска плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Показана общность патогенеза развития плацентарной недостаточности и преэклампсии. Научно доказано, что коррекция питания у женщин с ожирением и дефицитом массы тела, введение в рацион питания проросших зёрен пшеницы, применение донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами в период активного ангиогенеза снижают частоту и степень выраженности плацентарной недостаточности, соответственно - частоту преэклампсии, улучшают акушерские и перинатальные исходы. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, а также общественного здоровья и здравоохранения медицинских высших учебных заведений, что определяет теоретическую значимость исследования.

Практическим акушерам-гинекологам предоставлены рекомендации по содержанию консультирования по питанию женщин с ожирением и дефицитом массы тела – женщинам с ожирением показано низкокалорийная диета, дробное питание малыми порциями с ограничением быстро

всасывающихся углеводов, женщинам с дефицитом массы тела – высококалорийное частое питание, без ограничения углеводов и белков.

Практическим врачам акушерам-гинекологам предоставлен алгоритм профилактики плацентарной недостаточности в зависимости от массы тела матери.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота осложнений беременности и родов у женщин с ожирением и дефицитом массы тела выше, чем у женщин с нормальным индексом массы тела. Риск развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у женщин с дефицитом массы тела выше, чем у женщин с ожирением. Однако у женщин с высоким индексом массы тела степень риска развития плацентарной недостаточности возрастает по мере увеличения степени ожирения.
2. Гормональная функция фето-плацентарного комплекса у женщин с ожирением и дефицитом массы тела характеризуется однонаправленностью изменений – снижением уровней всех гормонов. Особенности гемодинамической функции плаценты являются нарушения кровотока во всех звеньях системы кровообращения между матерью и плодом. Степень тяжести нарушений кровотока в большей степени выражена у женщин с дефицитом массы тела, чем у женщин с ожирением.
3. Комплексная профилактика плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела способствует улучшению акушерских и перинатальных исходов.

Степень достоверности результатов. Подтверждением достоверности результатов диссертационной работы являются объем материала, статистическая обработка полученных данных с использованием современных методов статистики, соответствующие методы исследования, публикации в изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, и обоснованные на основе полученных результатов выводы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология и области исследований «Физиологическая и осложненная беременность, роды и послеродовой период у женщины», «Перинатальный период жизни ребенка», «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов».

Изучены особенности течения беременности, родов, послеродового периода, роста и развития плода, акушерских и перинатальных исходов у женщин с ожирением и дефицитом массы тела, эффективность профилактики плацентарной недостаточности.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования.

Диссертантом проведен поиск современной отечественной и зарубежной литературы по вопросам плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела, анализ и написание обзора литературы. Автором подготовлены карты первичного материала, проведен сбор материала, статистическая обработка, анализ полученных результатов, участие в конференциях, написание статей, внедрение полученных результатов, написание диссертации и автореферата.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные результаты исследования представлены и обсуждены на научной конференции с международным участием ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗНРТ, на съезде акушеров-гинекологов Таджикистана, на межклиническом заседании акушерского и гинекологического отделов, на Проблемной комиссии акушеров и гинекологов ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ (протокол N 5 от 25 мая 2023г).

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделений патологии беременности, функциональной диагностики ГУ «Таджикский

научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы посвященной материалу и методам исследования, и главы результатов собственных исследований, включающей 5 подглав, обсуждения полученных результатов заключения, списка литературы, состоящего из 196 источников, из них 61 на русском языке и 138 на английском языке, иллюстрирована таблицами и рисунками.

Глава 1.

Современные представления о пренатальном развитии плода при аномальной массе тела беременной женщины

1.1. Особенности формирования и функционирования плаценты при физиологической беременности

Формирование плаценты начинается с бластогенеза. С 7 суток происходит процесс имплантации – внедрение бластоцисты в стенку матки. Наружном слоем бластоцисты является клетки трофобласта, из которого плацента и оболочки, внутренним слоем-эмбриобласт, из которого формируется плод. Производными трофобласта являются ворсинки хориона, которые на первой неделе не имеют сосудов, но обеспечивают плод питательными веществами непосредственно из окружающей их материнской крови. После предворсинчатого, к концу 2 недели, следует развитие ворсинок-ворсинчатый период. Скопления эпителия и являются первичными ворсинками, которые дифференцируются на 2 слоя – внутренний (цитотрофобласт) и наружный (симпластотрофобласт). Цитотрофобласт поставляет симпластотрофобласту ядра и цитоплазматический материал. На 14 день формируются вторичные ворсинки, наружный покров которых представлен синцитиотрофобластом и цитотрофобластом, а основу их составляет соединительная ткань. С 3-й недели начинается ангиогенез: мезенхимные клетки вторичных ворсинок дифференцируются в клеточные формы стенок капилляров. С этого времени до 12 недель происходит плацентация. Примерно на 4-й – 5-й неделях сосудов аллантаоиса соединяются с вторичными капиллярами ворсинок, образуются третичные капилляры и начинается кровообращение между плодом и плацентой. После 3-й недели беременности все ворсинки в норме должны содержать кровеносные сосуды. Внешнее покрытие трофобласта состоит из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Ультраструктура стромы включает

такие компоненты, как ретикулум, фибробласты, клетки Хофбауэра, капилляры и неклеточный матрикс [82].

Основными факторами полноценного развития плода является плацента адекватного размера, расположенная в благоприятном месте стенки матки прогрессирующей имплантацией. Цитотрофобласты располагаются вокруг места прикрепления бластоцисты к стенке матки. Формируется второй слой синцитиотрофобластов (граница ворсин хориона с межворсинчатым пространством). Цитотрофобласты участвуют в процессе ремоделирования спиральных артерий. Вакуоли в слое синцитиальных клеток сливаются и образуют межворсинчатое пространство. Внутренняя клеточная масса представляет собой предшественницу пуповины и мезенхимы в ворсинах хориона. В мезенхиме образуются тяжи так называемое начало васкулогенеза. Морфогенез плаценты представляет собой клеточные взаимодействия между ворсинками хориона и вневорсинчатыми цитотрофобластами. На любом этапе развития плаценты воздействие инфекции, недостаточная сосудистая функция, окислительный стресс или генетические нарушения могут привести к патологическому формированию плаценты и осложнениям беременности. Если происходят изменения эндометрия в месте имплантации – клетки стромы наполняются гликогеном и жировыми капельками, то в последующем данный процесс распространяется по всему эндометрию, что провоцирует отторжение эндометрия после родов. Такой эндометрий называется децидуальным, т. е. отпадающая пристеночная оболочка, в месте прикрепления плаценты – базальная отпадающая оболочка, которая и обеспечивает питание зародыша за счет хорошего кровоснабжения эндометрия именно в данной области. В остальных участках стенки матки происходит слияние плодных оболочек со слизистой оболочкой матки для физиологического обмена. Эволюция развития плаценты на макромолекулярном и микромолекулярном уровнях, начиная от немлекопитающих до млекопитающих, способствовала развитию морфологии и физиологии плацент плацентарных млекопитающих, в

результате чего сформировался орган, обеспечивающий поддержку развивающегося плода. К 4 месяцу ворсинки остаются только в области базальной отпадающей оболочки и эта часть хориона называется ветвистым хорионом. В итоге ветвистый хорион плода и базальная отпадающая часть эндометрия матки образуют плаценту [64].

Наиболее значимые изменения плацента претерпевает в течение первого триместра, когда происходит органогенез. В этот период плацента наиболее быстро развивается, чему способствует повышенная активность желез. Клетки трофобласта, расположенные вне ворсинок, мигрируя в эндометрий, взаимодействуют с иммунными клетками беременной женщины, обуславливая ремоделирование спиральных артерий матки. Идентификация освобожденных экзосом с РНК и депортация ядер трофобласта обеспечивают фетально-материнскую передачу сигналов и характеризуют их роль в ремоделировании спиральных артерий матки, обеспечивающих кровотоки плаценты [47].

Трофобласты имеют эмбриональное происхождение, однако значительного материнского иммунного ответа на них не происходит. Также трофобласты поддерживают гемостаз на стыке сосудистой системы матери и плода. Плацента дифференцируется от эмбриональных тканей, а её клеточный состав достаточно сложен [87].

Системы кровообращения матери и плода не сообщаются. Они разделены плацентарным барьером, включающим трофобласт, базальную мембрану, соединительную ткань стромы ворсинок, базальную мембрану сосуда, эндотелий сосуда. Через плацентарный барьер проходят в одном направлении продукты метаболизма плода, в другом – вещество из материнского организма обеспечивающие дыхание, рост, иммунологическую защиту плода и др. От матери кровь поступает в межворсинчатое пространство лакун через открытые концы спиральных артерий. Эта артериальная кровь омывает ворсинки, затем собирается на дне плацентарных лакун и оттекает через маточные вены. Межворсинчатое

пространство, занятое кровью, составляет в зрелой плаценте примерно 150 мл, и к концу беременности этот объем крови замещается три раза за минуту. От плода кровь с продуктами метаболизма плода, с низким содержанием O_2 и высоким содержанием CO_2 поступает в сосуды ворсин хориона по пупочным артериям. Основной плацентарный обмен происходит в капиллярной сети разветвленных ворсин, и обогащённая O_2 кровь поступает к плоду через пупочную вену. Понимание роли плаценты в управлении развитием и метаболизмом плода вызвало новый интерес к пониманию взаимосвязи между благополучием плода и плаценты [64, 87].

В последнее время усиленно изучается роль эпигенетики в плаценте, позволяющая понять причины изменения экспрессии генов за счет исследований процессов модификации гестонов, процесса метилирования ДНК, кодирования РНК. Нарушения модификаций эпигенетики могут быть причиной неправильного формирования и функционирования плаценты, что приводит ко многим патологическим процессам во время беременности [65].

Структурно плацента приспособлена выполнять функции, основной из которых является снабжение головного мозга плода кислородом. Для этого плацента, как орган, приспособлена за счет большой площади для обмена и наличия тонкой мембраны, разделяющей кровотоки матери и плода, обеспечивать оптимальную перфузию благодаря ремоделированию маточных артерий, кровоснабжающих плаценту. Ремоделирование маточных артерий в сочетании с иммунологическими изменениями во время беременности в некоторых случаях объясняет механизмы патогенеза некоторых осложнений беременности, в частности преэклампсии. В свое время гормоны плаценты начинают менять метаболизм матери, который приспособивая его для того, чтобы накопить энергозапасы, которые необходимы в последующем для роста плода. Таким образом, возникающие осложнения беременности – это компромисс для обеспечения головного мозга плода достаточным количеством питательных веществ и кислорода в условиях аномального процесса развития [45].

В исследованиях многих авторов показано, что источником некоторых осложнений беременности является именно плацента. При наличии материнских неблагоприятных факторов, например ожирения, дефицита массы тела, анемии, диабета, заболеваний щитовидной железы, имеет место негативное воздействие на рост и развитие плаценты и соответственно, на плод. Нарушение инвазии трофобласта и ангиогенеза плацентарных сосудов являются причиной ранней преэклампсии. Определена роль плаценты в программировании плода в отношении здоровья во взрослом периоде – отставание в психическом развитии, заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения и др [85].

С одной стороны, формирование и функции плаценты идентичны образованию опухолей. С другой стороны, иммунологические особенности плаценты способствуют выживанию, эмбриональному и фетальному развитию плода, являются высокопродуктивным источником для выделения стволовых клеток/клеток-предшественников и богаты внеклеточным матриксом, представляющим собой важный ресурс для регенеративной медицины. Взаимодействия между клетками, внеклеточным матриксом и биоактивными молекулами регулируют образование тканей и органов и составляют основу тканевой инженерии [129].

Во время беременности женский организм изменяет свои физиологические и гомеостатические механизмы, чтобы удовлетворить физиологические потребности плода. Метаболические физиологические изменения во время беременности необходимы для приспособления к росту и развитию плода для оптимального обеспечения плода кровью, питательными веществами и кислородом. В раннем периоде беременности повышается потребность в инсулине для обеспечения запаса питательных веществ, в позднем гестационном периоде чувствительность к нему снижается. В этом смысле беременность можно разделить на анаболическую и катаболическую фазы [84].

Плацентарные структуры на всех уровнях – макро - микро и нано- уровнях играют важную роль обеспечения функции плаценты. Плацента, являясь посредником между матерью и плодом, регулирует пренатальные условия развития плода и влияет на исходы беременности. Макро-и микроскопическая исследования плацент как макроскопическое, а также плацентарных показателей, например соотношение массы плода и плаценты, коррелируют с такими параметрами матери, как ИМТ, плода - масса при рождении, пол плода [53, 96, 98].

Разработка новых лечебных средств для беременной женщины, ее плода и плаценты невозможна без понимания развития и функционирования плаценты. Поэтому с 2014 года инициирован проект «Человеческая плацента», реализация которого предусматривает разработку наиболее безопасных, неинвазивных методов оценки состояния плаценты и оценку терапевтических средств для лечения осложнений беременности [142].

Изменения структурных компонентов плаценты связаны с различными осложнениями беременности. Для выявления гетерогенности среди различных типов клеток плаценты в нормальных и больных плацентах, а также для выяснения молекулярных взаимодействий в популяции плацентарных клеток в последние годы используется новая геномная технология, называемая одноклеточной РНК-секвенцией [122].

Нормально функционирующая плацента необходима для полноценного внутриутробного развития плода. Дефект формирования плаценты лежит в основе распространенных нарушений беременности, таких как преэклампсия и задержка роста плода [136].

Интересные результаты получены исследователями, которые провели корреляционный анализ различных повреждений плаценты с повреждениями ЦНС новорожденных. Поражения плаценты были разделены на 4 основные категории: сигнальные события, воспалительные поражения, сосудистые поражения и «биомаркерные» поражения [113].

Основой оптимальной перфузии в межворсинчатом пространстве является правильное ветвление маточных артерий с хорошей васкуляризацией плацентарного ложа. Нарушение трансформации этих сосудов и является причиной многих акушерских осложнений, таких как преэклампсии, задержка развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды и др [136].

Маточно-плацентарные артерии плацентарного ложа являются магистральными сосудами и при патологических состояниях беременности обнаруживаются дефекты в этих сосудах – нарушения глубокой плацентации (острый атероз). Гистохимические и электронно-микроскопические исследования проясняют механизмы ремоделирование сосудов, которые должны происходить при физиологических изменениях [44].

Молекулярные исследования развития плаценты стали возможны при создании модели из стволовых клеток трофобласта, бластоцист человека и ранних тканей плаценты. Изучение таких моделей позволяет установить регуляторные факторы плацентации [75].

Беременность представляет собой иммунологическую проблему, что обусловлено необходимостью не отторжения чужеродного плода беременной матерью, и именно плацента формирует иммунологические барьеры, способствующие материнской толерантности, а также генерирует врожденные иммунные ответы, предотвращающие микробные инфекции [123].

Инвазия эндартериальных трофобластов в спиральные артерии обеспечивает гемотрофическое питание плода со второго триместра беременности, а с момента имплантации питание эмбриона происходит гистиотрофно [76, 84, 106].

Ультразвуковое исследование плода является «золотым» стандартом обследования плода, но не плаценты. Исследователи предложили трехмерную технику среза поверхности плаценты с учетом структуры, чтобы

исследовать соответствующие области внутри плаценты, что позволяет врачам изучить плаценту даже внутриутробно [105].

Развитие плаценты зависит от скоординированного действия пролиферации, дифференцировки и инвазии трофобласта. Контроль этих процессов осуществляется под воздействием регуляторных белков, которые связаны с клеточным циклом. Изучение различий экспрессии этих белков в физиологических и патологических плацентах позволит раскрыть многие механизмы развития осложнений беременности [130].

1.2. Особенности патогенеза развития плацентарной недостаточности

Адекватное питание плода обеспечивается кровотоком в сосудах системы «мать-плацента-плод», при этом резистентность в сосудах должна быть низкой. Возрастание коагуляции, нагрузка на эндотелий сосудов необходимы для формирования плаценты при физиологической беременности, увеличение уровня оксида азота глютамин-зависимых ферментов способствует ослаблению действия вазоконстрикторов [12, 13, 24, 33, 90].

Апоптоз – это форма запрограммированной гибели клеток, сохраняющей равновесие в организме. Развитие плаценты, включающее процессы инвазии, образование и развитие трофобласта, развитие сосудистой сети, обеспечивается апоптозом, который должен быть уравновешенным процессом. Так, равновесие апоптоза и антиапоптоза обеспечивают выживаемость клеток трофобласта, как и равновесие ангиогенеза и антиангиогенеза, подавление активности клеток местного иммунитета. Регуляция такого уравновешенного процесса апоптоза обеспечивается FAS-лигандом и супероксиддисмутазой. FAS-лиганд регулирует иммунные взаимоотношения, а супероксиддисмутаза участвует в метаболизме кислорода, тем самым защищает клетки от воздействия свободных радикалов [19, 40, 46, 116].

Доказана роль факторов роста, прогестерона и кисспепсинов в подготовке эндометрия для инвазии и имплантации трофобласта [13, 42].

При физиологической беременности развивается системный окислительный стресс, который компенсируется усиленной работой антиоксидантной системы, не повреждается структура мембран клеток и остаются полноценными функции мембран клеток. При патологической беременности изменяется баланс между выработкой кислорода и азота, что вызывает повреждение клеток [3, 23, 56, 61, 103, 121].

В случаях недостаточной инвазии трофобласта формируется первичная плацентарная недостаточность, что в последующем приводит к развитию ранней преэклампсии. Показано повышение уровней кисспепсинов у женщин с ранней преэклампсией. Принимая во внимание, что кисспепсины вырабатываются синцитиотрофобластом, данный факт подтверждает патологию процесса инвазии трофобласта [28].

Генетическими исследованиями показано, что нарушение регуляции экспрессии генов влияет на транспортную, эндокринную, метаболическую, иммунную функции плаценты. Допплерометрически установлено, что обратный конечно-диастолический кровоток в артерии пуповины коррелирует со степенью дифференцировки гладко-мышечных клеток сосудов ворсин артерии плода и снижением массы тела новорожденных. В случаях сочетания СЗРП и преэклампсии изменения более выражены и дополняются отложением фибрина, инфарктами и макроскопическими дефектами плаценты. Идентификация целого спектра экспрессии генов плацентарной недостаточности и СЗРП выявила основные гены (ENG и LEP), уровень которых может быть использован в качестве диагностических маркеров СЗРП [46, 77].

Наиболее сильная корреляционная зависимость показателей плацентарной недостаточности обнаружена с доплерометрическим параметром - церебро-плацентарно-маточным соотношением [50].

Механизм развития плацентарной недостаточности у женщин с преэклампсиями связан с нарушением соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами. К вазоконстрикторам относятся эндотелин и тромбоксан, к вазодилататорам оксид азота и простациклин. Обнаружено снижение уровня оксида азота у женщин с преэклампсиями, с плацентарной недостаточностью и синдромом задержки развития плода. Повышенный окислительный стресс способствует снижению уровня глутатиона, способствующего повышению уровней тромбоксана и образованию тромбов, за счет чего усугубляется дисфункция эндотелия. При сочетании преэклампсии и СЗРП отмечены более выраженные изменения подобной направленности, что определяет общность патогенеза преэклампсии и плацентарной недостаточности. Преэклампсия может быть двух типов: плацентарная или материнская преэклампсия. Среди этих двух типов первая, т. е. плацентарная преэклампсия, протекает тяжелее, чем вторая [2, 16, 31, 138].

Изучение апоптоза помогает понять патогенез развития плацентарной недостаточности и СЗРП при различных осложнениях беременности. Преэклампсии сопровождаются повышением апоптоза в плацентах, что приводит к ишемии, неадекватной плацентации и дисфункции эндотелия с последующим ответом организма матери в виде развития проявлений преэклампсии. Таким образом, процесс развития плацентарной недостаточности происходит первично, а преэклампсии вторично [31, 63, 125, 128].

Морфометрия плаценты – это показатель функций плаценты, доказывает прямую зависимость фетометрических показателей от массы, размеров, морфометрических характеристик плаценты. Одним из показателей состояния кровотока от матери к плоду является оценка объема крови в пуповине, собранной сразу после родов, в норме составляющий 1/10 ОЦК. Установленная корреляция между размерами диаметров и объемов

материнской плаценты и наличием их влияния на СЗРП дополняет роль этих морфологических изменений в развитии данной патологии [48, 97, 137].

Необходимо отметить, что механизмы патогенеза как прерывания беременности, так и плацентарной недостаточности также общие, что доказано снижением уровней некоторых гормонов и белков, таких как ХГ, прогестерон, ТБГ и повышением экспрессии Fas-L, повышающего апоптоз и способствующего неполной инвазии трофобласта, дисфункции эндотелия при этих патологиях. Следовательно, уровни гормонов и белков, связанные с выкидышами, связаны также и с плацентарной недостаточностью, поэтому возможно их определение в качестве прогностических маркеров СЗРП. Повышенный риск выкидыша у женщин с дефицитом массы тела и избыточной массой тела и более высокая степень риска выкидыша у женщин с ожирением свидетельствуют о влиянии массы тела матери на развитие плацентарной недостаточности [25, 43, 56, 104, 139].

Иммунитет женщин с привычным невынашиванием отличается от иммунитета здоровых беременных женщин и характеризуется изменениями соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – увеличивается количество моноцитов, уменьшается активность Т-лимфоцитов. При плацентарной недостаточности нарушается иммунная система у беременных: маркеры активации локализуются на лимфоцитах, что меняет их функцию [7, 38].

Гормональный баланс – одно из основных условий адекватного роста плода. Анаболическим эффектом обладают такие гормоны, как соматотропный гормон, инсулин и гормоны щитовидной железы. За подавление роста плода отвечают глюкокортикоиды [51].

При ограничении поступления к плоду питательных веществ в первую очередь страдают жизненно важные органы плода – мозг, сердце. Такие органы, как поджелудочная железа, почки перестраиваются и происходит ограничение развития и функционирования клубочков почек и островков Лангенгарса. Изучение раннего кровообращения в системе «мать-плацента-

плод» показало, что высокое сопротивление плацентарных сосудов может иметь неблагоприятные последствия для развития нервной системы в школьном возрасте, что подтверждает зависимость развития мозга от состояния гемодинамической функции плаценты [70].

Недостаточное питание в период внутриутробного развития является значимым фактором риска заболеваемости в детском, взрослом и старческом возрастах – заболевания желудочно-кишечного тракта, ожирение, диабет, нарушение памяти, поведения. Изучение эпигенеза регуляции развития организма показало, что нарушенное питание во внутриутробный период жизни приводят к повышенной заболеваемости во внеутробном периоде жизни [4, 101].

В исследовании, которое включало детей с ЭНМТ и оценку постнатального роста у новорожденных с массой при рождении менее 1000,0 г авторы продемонстрировали, что плацентарная недостаточность, как антенатальный фактор, является основной определяющей постнатальной динамики массы в изученной популяции детей [68].

Получены экспериментальные свидетельства, что дефицит витамина Д вызывает плацентарную недостаточность, а способствующим фактором развития СЗРП у таких беременных является воспаление плаценты [73]

Уровни ряда химических элементов (Al, Cr, Cu, Mn, Rb, Se, Ti и Zn) в плаценте пропорциональны патологическим результатам доплерографии плода и матери, а также развитию СЗРП. Женщины с подтвержденным антифосфолипидным синдромом имеют риск поражения плаценты [88].

Таким образом, общее понятие ПН – это процесс, когда прогрессивно ухудшается плацентарное функционирование и снижается перенос кислорода и питательных веществ к плоду через плаценту. Гипоксемия понижает метаболические потребности плода, что и снижает его рост. Гистологически плацентарная недостаточность – это фиброз ворсин хориона, тромбоз маточно-плацентарных сосудов, с развитием инфарктов плаценты, уменьшением площади ворсинчатых капилляров [141].

Особенности развития плаценты могут дать информацию о состоянии здоровья матери. Так, характер изменений функций плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин характеризуется изменением кровообращения в результате острого и хронического воспаления [108].

Недавние исследования беременных женщин с COVID-19, у которых в анамнезе имелись мертворождения, показывают, что одним из механизмов плацентарной недостаточности является развившийся плацентит, хронический гистиоцитарный интервиллозит и некроз трофобласта. Это приводит к деструкции плацентарной паренхимы. Названная патология может охватывать более половины объема плаценты, последняя не может уже выполнять функцию по насыщению плода кислородом. Сам плод при этом остается неинфицированным [120].

При развившейся плацентарной недостаточности лечение не дает результатов, процесс прогрессирования нарушений функций плаценты возможно лишь замедлить. Вот почему профилактика плацентарной недостаточности выходит на первый план [6, 11].

Женщины с избыточным весом и ожирением подвергаются большему риску неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья, по сравнению с женщинами с нормальной массы тела. Возрастает частота таких осложнений беременности, как диабет, преэклампсия, ввиду чего имеют риск неблагоприятных исходов беременности, в том числе рождение детей с СЗРП. Исходы беременностей у женщин с ожирением без проявлений плацентарной недостаточности были хуже, чем у женщин с нормальной массой тела с осложненной беременностью. У женщин с ожирением без осложнений беременности чаще выявлены нарушения плацентарного кровотока, чем у женщин с нормальной массой тела, что позволяет предположить наличие фоновой ПН при ожирении у матери [102, 126, 127, 132].

Изучение влияния индекса массы тела женщин на риск осложнений беременности показало, что масса плаценты увеличивается с увеличением

ИМТ и, соответственно, у женщин с дефицитом массы тела растет частота задержки развития плода. В то же время показатель эффективности плаценты (отношение массы плода к массе плаценты) у женщин с избыточной массой тела был статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным ИМТ. Данный показатель в нижнем и верхнем центиле был связан с повышенным риском низкой массы тела новорожденного [140].

Изучение влияния коррекции массы тела во время беременности у женщин с ожирением на плацентарный перенос к плоду глюкозы и лейцина, от уровней которых зависит рост плода, показало, что коррекция веса при беременности увеличивала транспорт этих веществ и постепенно снижала уголнезависимые параметры доплерометрии в маточной и пупочной артериях [89].

Таким образом, обзор литературных источников по патогенезу развития плацентарной недостаточности позволил сделать следующие заключения.

1. Механизм развития плацентарной недостаточности связан с изменениями в структуре плаценты, включая процессы инвазии, формирования и развития трофобласта, а также развитие сосудистой сети. Эти изменения подвержены воздействию апоптоза, нарушение равновесия которого играет роль в этом процессе.
2. Существуют факторы, которые увеличивают риск возникновения плацентарной недостаточности.
3. Механизмы развития осложнений беременности, таких как прерывание беременности и преэклампсия, имеют общие черты с механизмами развития плацентарной недостаточности.
4. Формирование и функционирование плаценты зависит от индекса массы тела матери: чаще и в большей степени СЗРП развивается у женщин с низким индексом массы тела, по сравнению с женщинами с ожирением.

5. По-прежнему спорными являются вопросы относительно механизмов возникновения плацентарной недостаточности у женщин с избыточным весом и у женщин с дефицитом массы тела – связано ли это с изменениями обмена при метаболических нарушениях или с повышенной частотой осложнений беременности, таких как преэклампсии и угроза прерывания беременности.

1.3. Синдром задержки развития плода: понятие, классификация, частота при избыточной и недостаточной массе тела у матери

Уровень перинатальной заболеваемости и смертности считается одним из индикаторов, характеризующих состояние здоровья населения и качество оказания медицинской помощи и службы здравоохранения. Внедрение эффективных перинатальных услуг, основанных на наилучших научных доказательствах, и богатый научный опыт являются причиной достижения снижения младенческой смертности и заболеваемости. Одним из важных моментов является поддержка женщин в течение всей беременности [143].

Таджикистан наряду с другими государствами откликнулся на призыв стран, членов ООН, в отношении Целей устойчивого развития тысячелетия. Здоровье занимает одно из центральных мест и представлено в ЦУР 3 "Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте". На сегодняшний день в стране активно реализуются государственные программы, нацеленные на сокращение частоты случаев смертности среди матерей и детей за счет повышения качества оказываемой медицинской помощи. Национальная стратегия развития нашей страны, охватывающая период до 2030 года, придает большое значение человеческому капиталу и в системе здравоохранения основное внимание уделяется улучшению доступности и повышению качества оказания медицинской помощи, включая укрепление здоровья матери. Также внедряются мероприятия по укреплению здоровья детей и снижению частоты

смертности среди новорожденных и детей. Программы, реализуемые на сегодняшний день в Республике Таджикистан, направлены на согласование с Целями устойчивого развития тысячелетия и улучшение качества оказания медицинской помощи матерям и детям [20].

К числу наиболее актуальных проблем в области акушерства по всему миру относятся вопросы задержки развития плода. Эта патология является одной из основных причин заболеваемости и смертности, которые наблюдаются в перинатальном периоде. В конце 20 века исследованиями ученых Швеции было доказано, что синдром задержки развития плода, являющийся показателем неблагополучия в период внутриутробного развития плода, является в последующем риском развития повышенной заболеваемости на протяжении всей жизни. Синдром задержки развития плода в большей степени оказывает влияние на продолжительность жизни человека, чем ожирение, злоупотребление табаком и алкоголем и артериальная гипертензия [115].

Синдром задержки развития плода развивается при дисфункции фетоплацентарной системы. Плацентарная недостаточность – это суммарный показатель нарушений в маточно-плодово-плацентарном кровотоке [7].

Согласно классификации плацентарной недостаточности по клинкоморфологическим признакам, первичное нарушение функции плаценты происходит во время формирования плаценты (то есть до 16 недель срока гестации) и на её развитие оказывают значимое влияние генетические факторы, наличие эндокринных и инфекционных патологий, а также дефицит ферментов в децидуальной ткани. Вторичное нарушение функции уже сформировавшейся плаценты происходит в результате воздействия материнских факторов.

МКБ-10, утвержденная в 1995 году, включает разделы и подразделы, связанные с данной патологией. В подразделе 036.5 описывается "Недостаточный рост плода, требующий медицинской помощи матери". В этом контексте приводятся конкретные состояния плода, такие как

"маловесный плод для данного срока" и "плацентарная недостаточность". Также в этой классификации имеется раздел 043 с подразделом 043.8, где рассматриваются "Другие плацентарные нарушения", включая нарушение функций и инфаркт.

Еще один раздел - "Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде"- содержит подраздел P02, охватывающий "Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и оболочек". Внутри этого раздела подробно описываются "Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими и неуточненными морфологическими и функциональными аномалиями плаценты".

Кроме того, раздел P05 "Замедленный рост и недостаточность питания плода" охватывает задержку внутриутробного развития плода, включая такие состояния, как изменение частоты сердцебиения плода, фетальный ацидоз, аноксемию, асфиксию, дистресс, гипоксию и наличие мекония в околоплодных водах.

В акушерстве чаще используют дефиницию «плацентарная недостаточность». Если мы рассматриваем термин "плацентарная недостаточность" в соответствии с МКБ-10, то данная патология связана с задержкой роста плода. Однако при оптимальном ведении беременности, можно избежать отставания роста плода, обусловленного плацентарной недостаточностью. Таким образом, более точным будет использовать термин "дисфункция плаценты", учитывая нарушение нормальной функции органа под воздействием патологических факторов.

Существуют многочисленные факторы, воздействующие на формирование и функционирование плаценты. Среди факторов риска нарушения функции плаценты выделены избыточная масса тела или ее дефицит [41].

Обзор литературы по распространенности избыточной массы тела среди беременных женщин показал, что в последние годы увеличивается

количество беременных с избыточной массой тела. В последние годы ожирение достигло масштабов пандемии во всем мире. Так, в развитых странах у трети женщин имеется избыточный вес. В 2014 году было зарегистрировано свыше 1,9 миллиардов людей с избыточным весом, из них 600 миллионов – с ожирением. Уровень ожирения среди женщин детородного возраста в настоящее время составляет 29%. Частота данной патологии зависит от уровня развития страны. Ожирение зависит от демографических факторов, таких как возраст, раса и латиноамериканское происхождение, а также от социально-экономического статуса страны. Частота избыточной массы тела среди беременных Западной Европы и США колеблется от 6% до 28%, в России – 25%. За последние 10 лет ожирение среди беременных регистрируется от 15% до 38%. Ожирение является последствием не только неправильного питания и образа жизни, плохой экологии, но и генетических факторов которые имеют большое значение. Обнаружена связь между пренатальным действием неблагоприятных факторов на плод и развитием ожирения [60, 86, 35].

Избыточный вес, ожирение и чрезмерная прибавка массы тела при беременности связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности – увеличивалась частота кесарева сечения, преждевременных родов, крупных плодов и синдрома задержки развития плода [41].

В исследованиях катамнеза детей, рожденных от матерей с ожирением, показано, что такие дети в большей степени подвержены риску метаболических нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить интересные данные работ, касающихся последствий рождения с малой массой для соответствующего гестационного срока – такие дети более восприимчивы к нарушениям метаболизма, развитию диабета 2 типа и гипертонии, что указывает на восприимчивый фенотип у таких детей [92].

Показано, что ожирение чаще ассоциировалось с повышением риска макросомии, малой массы тела, мертворождаемости, ранней неонатальной

заболеваемости, что увеличивало случаи госпитализации в отделение интенсивной терапии [39].

Частота дефицита массы тела у беременных зависит от уровня развития страны.

Исследования китайских ученых, которые проанализировали гестационные, перинатальные и послеродовые исходы, включая гестационный диабет, анемию, преэклампсию, преждевременное излитие плодных оболочек (ПРПО) и послеродовое кровотечение в зависимости от ИМТ показали, что риск изученных осложнений возрастал при дефиците массы тела. Другие авторы утверждают, что риск возникновения преждевременных родов и гипотрофии плода увеличивается как у беременных с низким индексом массы тела, так и у беременных со слабой прибавкой в весе в гестационном сроке. На основе этого ученые из Китая пришли к выводу, что большое значение имеет поддержание нормальной массы тела в период подготовки женщин к беременности. У женщин с низким индексом массы частота ПОНРП была выше. При достаточном наборе веса во время беременности этот риск снижался [41, 57, 144].

Исследование психоэмоционального состояния среди женщин с избыточным весом и ожирением показало, что у этих женщин увеличивается вероятность развития антенатальной и послеродовой депрессии, причем этот риск более высок у женщин с ожирением и менее высок - у женщин с избыточным весом. При ожирении симптомы депрессии диагностируются вдвое чаще, а у женщин с низким ИМТ - втрое чаще, чем у женщин с нормальным ИМТ. Кроме того, у женщин с дефицитом массы тела возрастает вероятность рождения детей с ЗРП, как и у женщин с нормальным весом и недостаточным набором массы во время беременности. [38].

Формирование и функционирование плаценты связано с благоприятными или неблагоприятными условиями пренатального развития плода. При воздействии факторов, способствующих несостоятельности плаценты, необходимо знать особенности воздействия различных факторов

риска. Влияние высокого или низкого индекса массы матери на пренатальное развитие плода является актуальным направлением научных исследований, что обусловлено взаимосвязью неблагоприятных перинатальных исходов с ожирением или дефицитом массы тела у беременных женщин.

1.4. Гормональная и гемодинамическая функции плаценты в норме и при патологии.

Понимание роли плаценты в управлении развитием и метаболизмом плода вызвало новый интерес к пониманию взаимосвязи между благополучием плода и плаценты [87].

Плацентарные гормоны, роль которых состоит в поддержании беременности за счет аутокринных и паракринных эффектов, секретируются синцитиотрофобластом. Регулирование децидуализации, развития плаценты, ангиогенеза, рецептивности эндометрия, имплантации эмбриона, иммунотолерантности и развития плода обеспечивается за счет достаточного уровня этих гормонов. Поэтому уровень плацентарных гормонов является прогностическим показателем многих осложнений беременности [52].

В зависимости от поступления питательных веществ к плоду гормоны обеспечивают регуляцию роста и развития плода. Другим назначением гормонов является регуляция развития плаценты. Сама плацента тоже вырабатывает гормоны. Учитывая, что плацента содержит различные гормональные рецепторы, можно предположить, что на плаценту гормоны воздействуют по аутокринным, паракринным и эндокринным путям. Плацента адаптируется в зависимости от потребностей плода, количества поступления питательных веществ, что позволяет ей приспосабливаться в случаях несоответствия потребностей плода в питательных веществах должному росту его при неблагоприятных условиях пренатального периода. Таким образом, гормоны оказывают воздействие на морфологические характеристики, транспортную и эндокринную функции плаценты [146].

С ранних сроков беременности синцитиотрофобластом продуцируется хорионический гонадотропин человека, который до 9 недели локализуется в синцитиотрофобласте ворсинок, затем в цитотрофобласте, еще позже - в децидуальной оболочке матери и эндovasкулярных трофобластах. Снижение иммунореактивного ХГЧ снижает рост трофобласта. В первые 12 недель беременности ХГЧ способствует выживанию плода в основные критические периоды [62].

В отличие от других эндокринных органов, плацента способна вырабатывать как белковые гормоны, так и стероидные. Плацентарный лактогенный гормон – белковый гормон, оказывающий влияние на изменения углеводного и жирового обмена беременных, что обеспечивает адекватное питание плода. В этом смысле беременность можно считать состоянием инсулинорезистентности. В плаценте вырабатывается релаксин, ослабляющий тонус матки, функцией которого является обеспечение благоприятных внутриматочных условий развития плода. Прогестерон – важный гормон для сохранения беременности. Доказано, что прогестерон влияет на настроение матери и на материнский инстинкт. Снижение уровня прогестерона на ранних сроках беременности влияет на формирование сосудистой внутри плацентарной сети [32].

Гормоны плаценты, вырабатываемые, в основном, синцитиотрофобластом, важны для установления и поддержания беременности, децидуализации, развития плаценты, ангиогенеза, рецептивности эндометрия, имплантации эмбриона, иммунотолерантности и развития плода. Изменение уровней этих гормонов связано с хромосомными аномалиями или преэклампсией. Известна роль эстриола в поддержании беременности и биологическая активность метаболитов эстрогенов [52, 67].

Стероидные гормоны, синтез которых зависит от плаценты, поддерживают рост плода за счет адаптации организма матери к беременности. определенные гены регулируют развитие эндокринных клеток плаценты. Увеличение экспрессии гена *Phlda2* при потере функции *Peg3*

снижает количество эндокринных клеток плаценты и способствует развитию малых плодов [55].

Показано, что андрогены и передача сигналов андрогенами во время беременности чрезвычайно важны для развития и функционирования плаценты. Это еще раз подтверждает, что плацента представляет собой многофункциональный временный орган, который поддерживает развитие плода за счет эндокринной сигнализации, так как её ткань не только вырабатывает андрогены в течение всей беременности, но и содержит ядерный рецептор андрогенных стероидов, мембранные рецепторы для андрогенов, что доказывает роль передачи сигналов андрогенов в функции плаценты [146].

Нарушение процессов ангиогенеза приводит к дискоординации процессов успешной гестации. Взаимодействия внутри клеток при посредстве внеклеточных везикул – важный момент, имеющий значение для баланса проангиогенных и антиангиогенных процессов [36].

Также в координированном процессе ангиогенеза и антиангиогенеза большую роль играют митохондрии и их функции. Окислительный стресс происходит с участием митохондрий, которые регулируют использование кислорода и питательных веществ. Этому способствуют возможности адаптации митохондрий к изменениям окружающей среды, за счет чего регулируется использование кислорода и питательных веществ для формирования кровеносной системы, доставляющей питательные вещества плоду. Регуляцию митохондриальной функции осуществляют ангиогенные и антиангиогенные факторы [107].

Доказано, что при ожирении плацентарный ангиогенез снижен за счет подавления сигналов экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Экспериментально доказано, что активация процессов, способствующих экспрессии фактора роста эндотелия, улучшает ангиогенез [93].

Адекватность процессов ангиогенеза и антиангиогенеза обеспечивает нормальный кровоток в системе «мать-плацента-плод». Чем больше

васкуляризирована плацента, тем ниже импеданс внутриваггинальных артерий [80].

Сосудистый гемостаз определяет сила кровотока. Регуляция фетоплацентарного кровотока зависит от напряжения сдвига жидкости, которое адаптирует кровоток для обеспечения циркуляторных и метаболических потребностей плода. Именно нарушение адаптации сосудов, которая обеспечивает взаимодействие между фетоплацентарным и материнским кровообращением, и приводит к задержке развития плода. Расширение сосудов для адекватного кровообращения происходит за счет высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов. При эндотелиальной дисфункции развивается гипоксия и механизм напряжения сдвига жидкости перестает нормально работать, процессы адаптации плацентарных сосудов нарушаются [70].

Изучение показателей доплерографии сосудов плаценты и маточных артерий в первом триместре беременности может быть использовано в качестве прогностических маркеров развития плацентарной недостаточности и преэклампсии в более поздние сроки беременности [117].

Допплерометрия позволяет оценивать внутриваггинальный кровоток и позволяют оценивать функциональные структуры плаценты. Снижение количества функциональных единиц плаценты, снижение индекса васкуляризации может быть связано с СЗРП [34, 59, 133].

1.5. Ожирение и дефицит массы тела как факторы риска плацентарной недостаточности

Анализ данных литературы о патогенезе развития плацентарной недостаточности дал возможность составить представление о механизмах развития этого осложнения, в основе которых лежат единые процессы отсутствия или снижения адаптации плаценты к воздействию неблагоприятных факторов. Последние можно расценивать как факторы

риска. Изучение связи индекса массы тела до беременности и материнских, перинатальных исходов показало, что женщины с аномальным индексом массы тела (избыточная масса тела, ожирение или дефицит массы тела) имеют повышенный риск различных осложнений во время беременности и родов, таких как преждевременные роды и низкая масса тела при рождении у женщин с недостаточным весом, макросомия плода, индукция родов и родоразрешение путем кесарева сечения у женщин с избыточной массой тела. Кроме того, ожирение опосредовано повышает частоту преэклампсий среди беременных с ожирением. При дефиците массы тела отмечена повышенная частота таких осложнений беременности и родов, как угроза прерывания беременности, развитие СЗРП, аномалии родовой деятельности, акушерские кровотечения, преждевременные роды. Поэтому авторы считают необходимым рекомендовать коррекцию ИМТ в зависимости от избыточной или недостаточной массы тела [5, 91, 111].

Выявленные изменения у женщин с ожирением, такие как повышенная резистентность к инсулину, более высокий уровень лептина в крови, провоспалительных цитокинов, более низкий уровень адипонектина, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, меняют функции плаценты. У женщин с ожирением происходит активация воспалительных сигналов, повышается окислительный стресс, происходит накопление липидов в плаценте, снижается фосфорилирование. Остаются не до конца выясненными механизмы связи изменений плацентарной функции и неблагоприятных исходов у женщин с ожирением, родивших детей нормальных размеров [83, 131].

Ожирение у беременных женщин связано с краткосрочными и долгосрочными последствиями. Матери с ожирением имеют повышенную резистентность к инсулину, повышается риск макросомий, частоты кесарева сечения, материнского и детского травматизма, септических раневых осложнений. Послеродовой период опасен тромбоэмболиями, часто диагностируются послеродовые депрессии. Единого механизма

неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с ожирением не существует. Однако, воспаление и окислительный стресс способствуют развитию плацентарной недостаточности и в некоторых случаях развитию СЗРП [49].

Сочетание ожирения с изменениями метаболизма глюкозы в большей степени повышают риск неблагоприятных исходов беременности [94].

1.6. Прегравидарная подготовка женщин с дефицитом массы тела и ожирением.

Ожирение матери приводит к различным осложнениям беременности, а также является фактором, который определяет здоровье потомства в будущем за счет эпигенетических процессов. Эффективные вмешательства возможны при понимании причинно-следственных связей влияния на потомство при ожирении у матери [79].

Проведенное исследование по изучению влияния многокомпонентного вмешательства в образ жизни беременных с избыточной массой тела и ожирением, включающего изменение пищевого и физического поведения для контроля веса, здорового питания, физической активности и управления стрессом, показало улучшение акушерских и перинатальных исходов в данной когорте беременных женщин [74].

Период до зачатия является наиболее благоприятным для улучшения здоровья женщин. Лечение ожирения у женщин имеет важное значение и оно должно начинаться до беременности и продолжаться в послеродовой период. Предложен комплексный подход к лечению ожирения у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность [110, 119].

Исследование вмешательств в образ жизни во время беременности у женщин с ожирением не оказывало необходимого влияния на перинатальные исходы. Наиболее благоприятным для вмешательств является период преконцепционный, что объясняется возможностями более длительного и индивидуального воздействия [135].

Для того, чтобы прервать цикл межпоколенческого ожирения была проведена оценка эффективности вмешательств во время беременности в прегравидарный период. Ожирение новорожденных в неонатальный период не уменьшалось при вмешательствах в период беременности, но уменьшалось, если проводилась прегравидарная подготовка [78, 99, 112].

Авторы предложили комплексную программу прегравидарной подготовки, включающую препараты сибутрамин+метформин, витамин D3, йод, фолиевую кислоту и рекомендации по изменению образа жизни и питания. В последующем у них были оценены особенности течения беременности, родов и послеродового периода. У женщин, прошедших подготовку, масса тела снизилась на 8%. Потерь беременности не зарегистрировано. Угроза прерывания беременности в 2 раза, гестационный диабет – в 4,5 раза, плацентарная недостаточность – в 2,8 раза развивались реже у женщин с прегравидарной подготовкой по сравнению с женщинами без подготовки к беременности [18].

Украинские исследователи предлагают проводить поэтапную прегравидарную подготовку женщин с ожирением за 6 месяцев до планирования беременности. На первом этапе привлекают диетологов, психологов и тренеров, целью этого этапа является снижение веса. В ранние сроки беременности женщинам с ожирением назначается минерально-витаминный комплекс, гепатопротекторы, L-карнитин. Целью 2-го этапа (лечение в первом триместре беременности) является обеспечение физиологического течения беременности. Авторы показали эффективность, безопасность дородовой физической реабилитации и комплексного лечения в первом триместре беременности женщин с ожирением, что позволило им рекомендовать эти меры практическим врачам для снижения материнской и перинатальной патологии [9].

Применение фолатов для прегравидарной подготовки женщин является мировой практикой. Ожирение у матери является фактором риска неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Показана

эффективность назначения миоинозитола в сочетании с минерально-витаминым комплексом беременным с ожирением, учитывая потенцирующий эффект и положительное влияние данного препарата на углеводный обмен [21].

Некоторые исследователи считают, что стабилизация веса женщины должна завершаться за 3 месяца до планируемой беременности. Поэтому в преконцепционном периоде при выявлении избыточной массы тела женщинам рекомендуются физическая активность, диета, коррекция эндокринных нарушений, в некоторых случаях медикаментозная терапия избыточной массы тела с применением сибутрамина, метформина, лираглутида, орлистата. Обоснованием данной рекомендации авторы считают, что потеря веса сопровождается гормональной перестройкой и это может воздействовать на плод. За 3 месяца до планируемой беременности авторы рекомендуют назначать фолиевую кислоту 4000–5000 мкг/сут, согласно рекомендациям Международной федерации акушеров-гинекологов (2015 г.). Учитывая повышенный риск у женщин с ожирением дефицит витамина D, авторы рекомендуют определение уровня этого витамина и при уровне его ниже 30 нг/мл уже в прегравидарном периоде следует назначать данный препарат в дозе 600-800 МЕ/сутки [8].

1.7. Профилактика плацентарной недостаточности и СЗРП у женщин в зависимости от массы тела

В последние годы направления научных исследований по проблеме плацентарной недостаточности и СЗРП в большей степени касаются прогнозирования и профилактики этих осложнений беременности. Доказано, что терапия уже развившейся плацентарной недостаточности не эффективна. Лечение данного осложнения лишь приостанавливает процесс усугубления и поддерживает компенсаторный потенциал плаценты. При этом эффективность терапии зависит от уровня апоптоза. При умеренном апоптозе эффективность поддержки компенсаторного потенциала плаценты имеет

место в каждом 2-м случае, при выраженном апоптозе – только в 7% случаев. Лечение СЗРП не проводится, единственным способом предотвращения неблагоприятных перинатальных исходов является родоразрешение [10, 15, 22, 26, 118].

Профилактика плацентарной недостаточности и СЗРП возможна при прогнозировании данных осложнений беременности. Возможность развития плацентарной недостаточности предсказывается при правильной оценке факторов риска развития ПН. Показано, что ожирение и дефицит массы тела являются факторами риска ПН. Поэтому профилактика ПН предусматривает устранение причины, приведшей к несостоятельности плаценты и патогенетическое лечение, направленное на поддержание метаболических процессов в плаценте [14].

Учитывая механизм патогенеза плацентарной недостаточности, в ряде работ рассмотрена возможность использования донаторов оксида азота с целью профилактики ПН. Донаторы оксида азота обеспечивают полноценные процессы инвазии трофобласта и ангиогенез сосудов плаценты, от работы которых зависит полноценность гемодинамической функции плаценты. Клиническая эффективность применения донаторов оксида азота с целью терапии плацентарной недостаточности представлена в ряде работ [17, 37, 69].

Применение L-аргинина в сочетании с правастатином 10 беременным с дисфункцией маточно-плацентарных сосудов и высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода способствовало улучшению маточно-плацентарного кровотока, ускорило рост плода и профилактировало развитие преэклампсии, что давало возможность продлить беременность на 4,1 месяца и предотвратить неонатальные осложнения, связанные с недоношенностью. Малочисленность материала обосновывает необходимость проведения более масштабного исследования [109].

Большой научно-практический интерес представляет изучение влияния внедряемых в клиническую практику препаратов, воздействующих на

эндотелиальную дисфункцию, являющуюся ключевым моментом в патогенезе развития плацентарной недостаточности. Имеются исследования по применению антикоагулянтной терапии при СЗРП. Исследования по применению рекомбинантного человеческого тромбомодулина показали эффективность у женщин с привычным невынашиванием и задержкой роста плода [114].

Другие исследователи применяли гепарин при возможности развития плацентарной недостаточности, однако предположение авторов о том, что гепарин может ускорить рост плода не подтвердилось – не было получено доказательств улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью [95].

Известно, что применение в пищу цельного зерна, по сравнению с продуктами из перемолотого зерна, приносит значительно больше пользы организму. Доказано, что применение в пищу цельного зерна снижает прибавку массы тела, риск диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая, что пшеница и соевые бобы являются основным продуктом питания почти во всех странах мира, ряд ученых проводят исследования пользы принятия в пищу цельного зерна и сои [71].

Изучены нейропротективное и антиоксидантное действие пророщенного коричневого риса. Показано, что данный продукт подавляет цитотоксичность и гибель клеток, которые вызывает перекись водорода при нейробластоме человека. Цитотоксичность подавляется за счет снижения митохондриального потенциала и остановки клеточного цикла в определенной фазе, являющихся ключевыми моментами апоптоза. Таким образом, пророщенный коричневый рис является антиоксидантом и рекомендован в качестве продукта, предотвращающего нейродегенеративные заболевания, вызванные окислительным стрессом и апоптозом [134].

Цельные зерна содержат энергию, питательные вещества, волокна и биологически активные соединения, которые могут синергетически способствовать их защитным эффектам. Однако потребление цельных зерен

во многих странах низкое. В связи с этим возрастает интерес повышения питательных и биоактивных свойств семян путем применения процессов проращивания, что является естественным диетическим методом для болезней, связанных с образом жизни, к которым относятся ожирение и дефицит массы тела [72].

Изучение питательной ценности цельной пшеницы показало, что в составе проросшей пшеницы белка было на 9,2% больше, а сырая клетчатка и жиры не изменяются. Высокие маслосебность и индекс растворимости в воде обеспечивают большую биодоступность, что дает преимущества для здоровья. В 2 раза увеличивается содержание фенолов, а антиоксидантная активность увеличивалась в 3 раза. Количество микробов оставалось в допустимых пределах [58].

Таким образом, исследования по эффективности профилактики плацентарной недостаточности у женщин с аномальным индексом массы тела остаются весьма актуальным направлением исследований.

Глава 2.

Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования.

Нами обследованы всего 138 беременных женщин, которые были распределены на следующие группы: контрольная группа включала 20 беременных женщин с нормальной массой тела, I основная группа – 61 женщина с избыточной массой тела, II основная группа – 57 женщин с недостаточной массой тела. В основной группе выделены подгруппы: 1 – с избыточной массой тела (31 женщина), 2 - с ожирением I степени (20 женщин), 3 - с ожирением II степени (10 женщин). Для исследования эффективности комплексной профилактики обследованы 16 женщин с ожирением и 14 женщин с дефицитом массы тела, которые были взяты на учет в ранние сроки беременности.

Все наблюдаемые нами женщины находились в репродуктивном возрасте. В среднем, возраст женщин в группе контроля составлял $26,5 \pm 2,4$ лет, в II основной группе - $23,2 \pm 2,1$ года, в I основной группе возраст в среднем составлял $28,9 \pm 3,2$ лет.

Критериями для включения наблюдаемых женщин в настоящее исследование являлись: репродуктивный возраст, беременность. Критериями включения в контрольную группу женщин явились репродуктивный возраст, беременность, физиологическое течение беременности, нормальный индекс массы тела. Критериями исключения для группы контроля являлись женщины с высокими или низкими показателями индекса массы тела, наличие сопутствующих экстрагенитальных патологий.

Критериями для включения беременных женщин в I основную группу являлись: репродуктивный возраст, нормальное течение беременности, высокий индекс массы тела. Критериями исключения из I основной группы явились нормальный или низкий индекс массы тела, сопутствующая

экстрагенитальная патология, такая как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания (пороки сердца). Критериями включения в II основную группу явились репродуктивный возраст, беременность, физиологическое течение беременности, низкий индекс массы тела. Критериями исключения из II основной группы явились нормальный или высокий индекс массы тела, сопутствующая экстрагенитальная патология, такая как инсулинозависимый сахарный диабет, кардиоваскулярная патология (пороки сердца).

Таблица 2.1. - Критерии включения и исключения для всех наблюдаемых групп

Группа	Контрольная группа	I Основная группа	II Основная группа
Критерии включения:			
Детородный возраст	+	+	+
Беременность	+	+	+
Согласие на исследование	+	+	+
Нормальный ИМТ	+	-	-
Высокий ИМТ	-	+	-
Низкий ИМТ	-	-	+
Критерии исключения:			
Нормальный ИМТ	-	+	+
Высокий ИМТ	+	-	+
Низкий ИМТ	+	+	-
Гестационный сахарный диабет	+	+	+

Обследование проходило этапно. На первом этапе проведен отбор беременных женщин по индексу массы тела и распределение их в группы с учетом критериев включения и исключения (таблица 2.1.)

Таблица 2.2. – Отбор женщин для проведения исследования

Обследование	Порядок
Измерение массы тела	Взвешивание на механических весах (в кг)
Измерение роста	Измерение ростомером (в см)
Вычисление индекса массы тела	$ИМТ = \text{Масса тела в (кг)} / \text{рост (м)}^2$
Определение срока беременности	1. По дате последней менструации 2. По дате овуляции
Определение критериев включения и исключения с учетом индекса массы тела	Сформированы 3 группы: контрольная (ИМТ 18,5-25), I основная группа (ИМТ больше 25) II основная (ИМТ меньше 18,5),

Первый этап исследования включал также клинико-лабораторно-инструментальное обследование женщин трех групп. Для изучения условий пренатального развития плода проведена оценка особенностей течения беременности женщин в зависимости от массы тела. Изучение плацентарной недостаточности проведено путем оценки гормональной и гемодинамической функций плаценты. Акушерские и перинатальные исходы прослежены у всех обследованных женщин. Принимали во внимание способ родов, осложнения в родах, кровопотерю, послеродовые осложнения, асфиксию в момент рождения, массу и рост новорожденного, течение раннего неонатального периода.

Таблица 2.3. – Последовательность первого этапа исследования

Обследование женщин, включенных в группы	Порядок
Жалобы, сбор анамнеза	Стандартно
Общий осмотр	Стандартно
Акушерское обследование	Стандартно
Изучение гемодинамической функции плаценты	Допплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока
Изучение гормональной функции плаценты	Определение уровней Плацентарного лактогенного гормона, эстриола и эстрадиола в сыворотке крови
Изучение акушерских и перинатальных исходов у наблюдаемых женщин с учетом массы тела	Регистрация способа родов, случаев возникновения осложнений в родах, кровопотери, случаев возникновения осложнений в послеродовом периоде

На втором этапе исследования оценивались результаты проведения мер по предупреждению развития плацентарной недостаточности среди женщин с различными показателями ИМТ. В комплекс профилактических мероприятий входили: диета с исключением быстро всасывающихся углеводов, дробное питание малыми порциями с включением малокалорийных продуктов, замену хлебных изделий проросшей пшеницей в течение всей беременности; донаторы оксида азота в сочетании с антиоксидантами с 13 до 17 недель беременности.

Таблица 2.4. – Второй этап исследования – ведение женщин

Отбор женщин для исследования	С учетом добровольного согласия
Питание соответственно индексу массы тела	Женщины с ожирением - дробное питание малыми порциями с включением малокалорийных продуктов. Женщины с дефицитом массы тела – калорийное питание с учетом пирамиды питания беременных женщин
Проросшая пшеница	Проросшую пшеницу с ростками (1 см) перемалывали и принимали 1 раз в день утром каждые первые 10 дней каждого месяца беременности.
Донаторы оксида азота в сочетании с антиоксидантами	Лечение проведено в сроки 13-17 недель беременности (тивортин 4,2% по 1 ст. л x 3 раза в день, витамин Е 400ЕД x 1 раз в день

2.2. Методы исследования

Для регистрации полученных данных была разработана карта обследования, в которую вносили анамнестические данные исследуемых женщин, данные общего осмотра, показатели ИМТ, показатели лабораторных методов исследования, результаты УЗИ в динамике у женщин, которым применялся комплекс профилактических мероприятий по предупреждению развития плацентарной недостаточности.

Общеклиническое обследование женщин включало сбор анамнеза (перенесенные общие заболевания, менструальную функцию, перенесенные гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез).

Оценка индекса массы тела. Показатель индекса массы тела определяли по формуле Кетле (1869 г.):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2}$$

Согласно классификации ВОЗ, нормами для ИМТ являются показатели от 18,5 до 25 кг/м², показатели ИМТ от 16,5 до 18,4 кг/м² свидетельствует о дефиците массы тела; показатели ИМТ от 25 до 30 кг/м² указывают на наличие избыточной массы тела; показатели ИМТ от 30 до 35 кг/м² свидетельствуют о наличии ожирения I степени, показатели ИМТ от 35 до 40 кг/м² свидетельствуют о наличии ожирения II степени, а показатели ИМТ свыше 40 кг/м² свидетельствуют о наличии ожирения III степени.

Во время проведения акушерского исследования определяли высоту дна матки, изучали данные гравидограммы, определяли положение и вид предлежания плода, оценивали характер сердцебиения плода.

Также у наблюдаемых женщин изучались общие лабораторные показатели крови и мочи, биохимические показатели крови, в том числе показатели фибрина, фибриногена, а также результаты теста на толерантность к глюкозе.

Для определения уровня содержания гемоглобина в крови применялся унифицированный гемиглобинцианидный метод с использованием гемоглобинометра «Мини Гем».

В группе женщин с избыточной массой проводили тест на толерантность к глюкозе, при котором измеряли уровень глюкозы в плазме крови натощак и 2 раза - через час и через 2 часа после нагрузки глюкозой, которая относится к углеводам. Данное исследование проводили утром. Женщинам проводили консультации, и давалась рекомендация в течение 3-х дней питание не ограничивать, а физические нагрузки обычные. Перед

проведением теста за 14 часов женщины пищу не принимали. Прием алкоголя и курение возможны только за 15 часов до обследования. Воду можно пить в любое время. Выясняли о возможности применения лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на уровень концентрации глюкозы в крови (поливитамины, углеводсодержащие препараты железа; глюкокортикоидные средства; препараты, оказывающие блокирующее и стимулирующее воздействие на β -адренорецепторы). В случаях, если женщина принимала вышеназванные препараты, давалась рекомендация прекратить их прием до проведения обследования. Глюкозотолерантный тест выполнялся этапно. Осуществляли забор крови натощак. Затем давали выпить женщинам раствор глюкозы, который содержал 75 грамм сухой глюкозы, растворенной в 300 мл питьевой воды в теплом виде. После нагрузки глюкозой брали пробы крови через 1 час и через 2 часа. Забор крови осуществляли из вены.

Определение глюкозы венозной плазмы проводили в лаборатории на биохимических анализаторах. Забор крови осуществляли в холодную пробирку, содержащую фторид натрия из расчета 6 мг на 1 мл крови и цитрат натрия. Фторид натрия является консервантом и ингибитором гликолиза, а цитрат натрия – антикоагулянтом. Пробирка с кровью помещалась в лед. Затем не позднее 30 минут кровь центрифугировали и отделяли плазму от форменных элементов. Плазму переливали в другую пробирку. Уровень глюкозы определяли в венозной крови ферментативным гексокиназным УФ-методом.

Таблица 2.5 – Нормальные значения уровней глюкозы венозной плазмы

Время определения	Нормальные уровни глюкозы натощак и после нагрузки
1-й забор	$\geq 5,1$, но $< 7,0$ ммоль/л
2-й забор	$\geq 10,0$ ммоль/л
3-й забор	$\geq 8,5$, но $< 11,1$ ммоль/л

Критериями для установки диагноза гестационного сахарного диабета явились: уровень глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, или больше 10 ммоль/л через час, или больше 11,1 ммоль/л через 2 часа на любом сроке беременности. Если натощак уровень глюкозы $\geq 5,1$ ммоль/л, далее тест можно не проводить.

Гормональную функцию плаценты изучали, определяя уровень гормонов фето-плацентарного комплекса (эстрадиол, прогестерон, плацентарный лактоген) в сыворотке крови беременных женщин. Использовали иммуноферментный метод. Этот метод основан на сравнении связывания антителами образца крови антигена, с которым также связывается антитела реактива. Конкуренция за связывание антигена используется в методе для подсчета уровней гормонов. Интенсивность цветной реакции была обратно пропорциональна количеству антигена в сыворотке крови обследованных женщин. Использовали иммуноферментный анализатор «Униплан-200». Реактивы приобретали в Российской фирме «ХЕМА-МЕДИКС».

Кровь забирали из вены женщины утром, до приема пищи в пробирки, затем кровь центрифугировали и отделившуюся сыворотку замораживали в холодильнике при температуре -20°C .

Сравнение полученных данных обследованных женщин сравнивали с лабораторной нормой биохимической лаборатории Таджикско-научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии МЗиСЗН РТ, в которой и проводились все лабораторные исследования (заведующая лабораторией – Аджикова Т.).

Нормы гормонов фето-плацентарного комплекса (плацентарного лактогена, прогестерона, эстрадиола и эстриола) по данным лаборатории ГУ «ТНИИ акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗНРТ представлены в таблице 2.6

Таблица 2.6 – Лабораторные нормы гормонов фето-плацентарного комплекса

срок	ПЛГ (мг/л)	Р (нг/мл)	Э2 (пг/мл)	Э3 (нмоль/л)
30-32	3,2 – 9,5	101,5-126,6	7101- 14907	844,25+234,50
32-34	3,7 – 10,1	105,7-119,9	7901- 19301	930,31+124,40
34-36	4,0 – 10,7	101,2-136,3	9401-22601	912,96+332,60
36-38	4,3 – 11,2	112-147,2	12301-23701	1106,93+108,54
38-40	4,4 – 11,7	132,6-172	8301-26601	1044,47+312,72

Состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока оценивали, проводя доплерографию. Эффект Допплера основан на учете разницы скоростей тока крови. При этом измеряют систолическую скорость кровотока, которая характеризует сократительную функцию миокарда и диастолическую скорость кровотока, что позволяет оценить состояние периферических сосудов. На состояние систолической скорости тока крови также оказывают влияние уровень артериального давления, эластические свойства сосудов и гемостатические характеристики. В настоящем исследовании были изучены характеристики маточных артерий, состояние артерии пуповины, а также состояние аорты у плода. Для определения показателей систоло-диастолического отношения делили показатель максимальной систолической скорости (S_{max}) на показатель конечной диастолической скорости (D_{max}). Для определения показателя пульсационного индекса использовалась формула:

$$PI = (S_{max} - D_{max})/M,$$

где M – это средняя скорость тока крови на исследуемом участке сосуда. Еще одним из наиболее значимых показателей, используемых при оценке состояния маточной артерии, является индекс резистентности (ИР) -

отношение разности систолической и диастолической скоростей тока крови к систолической тока крови.

При изучении уголнезависимых характеристик соблюдались следующие условия: полный двигательный покой со стороны плода и апноэ, проведение измерений на прямых сегментах сосудов. Скорость тока крови в маточных артериях определяли в проекции расположения нижне-латеральных участков матки, определение скорости тока крови в артерии пуповины проводилось в нижней трети, а определение скорости тока крови в аорте плода проводилось в зоне между диафрагмой и восходящим участком аорты.

Для определения тяжести плацентарной недостаточности применяли классификацию степеней тяжести нарушений кровотока. Выделяли три степени тяжести нарушений кровообращения:

1 степень компенсированная - имеются расстройства в маточно-плацентарном кровотоке без нарушения плодово-плацентарного кровотока либо имеются изменения со стороны плодово-плацентарного кровотока на фоне неизмененного маточно-плацентарного кровотока;

2 степень субкомпенсированная – наблюдаются расстройства как со стороны маточно-плацентарного кровотока, так и со стороны плодово-плацентарного кровотока;

3 степень декомпенсированная, когда уголнезависимые параметры характеризовались критическими значениями плацентарно-плодового кровотока.

С целью диагностики синдрома задержки развития плода в сроки 32 недели беременности прежде всего проводили фетометрию – измеряли бипариетальный размер, длину бедра, окружность живота, массу плода (рассчетная). Интерпретацию данных фетометрии и массы плода проводили с учетом перцентильных кривых, с обязательным учетом значений 10-го перцентилля. Диагноз СЗРП устанавливали в случаях уменьшения массы тела

и роста плода менее 10 перцентилей от должной для фактического срока беременности.

Использованные в исследовании препараты и биологически активные вещества.

1. Донатор оксида азота – препарат тивортин 4,2 г – 100 мл в питьевой форме. Донатор оксида азота представляет собой аминокислоту, которая имеет особое значение в организме. Она обладает способностью защищать клетки и регулировать жизненно важные процессы на уровне клеток. Тивортин проявляет разнообразное воздействие, включая антигипоксическое, детоксикационное, протекторное для клеток и способствующее их восстановлению, а также снижение гипоксического стресса. Путем регулирования промежуточного обмена веществ тивортин поддерживает гормональный баланс в организме. Это биологически активное соединение также играет определенную роль в сохранении и обеспечении энергии. Все эти благотворные эффекты достигаются путем повышения концентрации в крови инсулина, глюкагона, соматотропина и пролактина. Кроме того, тивортин активно участвует в процессе фибринолиза и оказывает защитное воздействие на печень, влияя на метаболические процессы в гепатоцитах. Выработка оксида азота осуществляется в эндотелиальных клетках, и тивортин функционирует как субстрат при синтезе оксида азота под влиянием фермента, который усиливает активность данного процесса. По этой причине тивортин получил название "донатор оксида азота". Тивортин способствует усилению активности гуанилатциклазы и увеличению концентрации циклического гуанинмонофосфата в сосудистом эндотелии. Он оказывает угнетающее воздействие на процессы активации и адгезии к сосудистому эндотелию лейкоцитов и тромбоцитов, а также снижает выработку белков адгезии, предотвращая тем самым формирование и и разрастание

атеросклеротической бляшки. Более того, тивортин угнетает выработку эндотелина-1, который способствует нарушению эндотелиальной функции. Эндотелин-1 обладает вазоконстрикторными свойствами и оказывает стимулирующее воздействие на процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в стенках сосудов. Этот препарат также повышает функциональную активность тимуса, отвечающего за выработку Т-клеток, и регулирует уровень концентрации глюкозы в крови при физической активности. Он также оказывает влияние на процессы образования кислоты и участвует в регуляции кислотно-основного баланса. В данном научном исследовании тивортина аспартат был применен с целью предотвращения развития плацентарной недостаточности в период беременности, когда происходит активное образование новых кровеносных сосудов, в интервале с 13-й по 17-ю недели срока гестации. Пациенткам рекомендовали принимать по одной столовой ложке этого препарата три раза в день во время приема пищи.

2. Витамин Е, известный как антиоксидант, оказывает своё воздействие на основе механизмов, которые усиливают действие тивортина. Токоферол является активной формой витамина Е, участвует в клеточном дыхании, способствует выработке коллагена и белков различных функций, включая ферментарные, структурные и сократительные белки. Он также препятствует синтезу холестерина и помогает нормализовать концентрацию липидов в крови. В рамках данного исследования витамин Е применялся с целью усиления эффекта тивортина.
3. Проросшие зёрна пшеницы. Пророщенные пшеничные зёрна хорошо усваиваются организмом. Основным действием данной пищевой добавки является нивелирование неблагоприятного воздействия факторов внешней среды. Пророщенная пшеница обладает свойствами восстановления пораженной ткани, и, соответственно, меняется работа

всей системы. Механизм действия пророщенных пшеничных зёрен основан на воздействии аминокислот, которые образуются в результате расщепления белков зёрен. Эти аминокислоты подвергаются частичному усвоению, в то время как другие распадаются на нуклеотиды. Нуклеотиды в свою очередь также могут быть усвоены только частично, остаток же разлагается на другие основания. Именно данные основания являются составляющими нуклеиновой кислоты, известной как гены. Все патологические состояния фактически представляют собой изменения в генной структуре, в связи с этим наличие подобного материала имеет большое значение для процессов восстановления и замещения. Пророщенная пшеница подвергается около 90% биохимической трансформации, вызванной воздействием ферментов, содержащихся в зерне. При употреблении такой пищи организму необходимо только адаптировать данные полуфабрикаты с целью обеспечения питательным веществам свободное проникновение. Зерновая клетчатка адсорбирует все токсические соединения, которые присутствуют в организме, под воздействием кислот, выделяемых в желудке и кишечнике, а также щелочи, в результате чего она набухает. Особенно рекомендуется включать проросшую пшеницу в рацион питания людям с избыточным весом, поскольку при ее приеме быстро наступает чувство насыщения. Этот продукт подходит практически всем, вне зависимости от характеристики организма и возраста человека. В проросшей пшенице содержатся витамины микроэлементы - E, B1, B2, B3, B6, фолиевая кислота, калий, магний, цинк, железо, фосфор, кальций, растительные белки и углеводы. В нашем исследовании мы использовали проросшую пшеницу женщинам с избыточной массой тела, принимая во внимание такие эффекты, как способность выводить из организма холестерин, повышать иммунитет, нормализовать микрофлору кишечника, регулировать массу тела.

Женщины в течение всей беременности принимали в пищу проросшую пшеницу.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием статистического пакета в программе MS Excel. Для количественных показателей вычисляли среднеарифметическую величину (M) и стандартную ошибку (m). Для определения уровня статистической значимости различий в показателях между группами использовался t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении выборки) и U-критерий Манна-Уитни (при отклонении выборки от нормального распределения). При сравнении процентных долей в четырехпольной таблице использовали непараметрический критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка корреляционной связи проводилась по методу Пирсона. Корреляционная взаимосвязь считалась статистически значимой, если коэффициент корреляции по модулю превышал 0,5.

Глава 3

Особенности развития плацентарной недостаточности в зависимости от массы тела беременной женщины

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных групп женщин

Все участницы исследования принадлежали к возрастной группе, способной к репродукции. Так, возраст наблюдаемых женщин в группе контроля составил $26,5 \pm 2,4$ лет, в I основной группе средний возраст составил $28,9 \pm 3,2$ лет, а у пациенток II основной группы возраст пациенток составил в среднем $23,2 \pm 2,1$ лет.

Распределение наблюдаемых женщин в группах в зависимости от возраста приведено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Распределение наблюдаемых женщин по возрастным категориям

Возраст, лет	Группа			p
	контрольная (n=20)	I основная (n=61)	II основная (n=57)	
18-22	4 (20±8,9%)	5 (8,1±3,5%)	20 (35,1±6,3%)	<0,05
23-27	6 (30±10,2%)	17 (27,9±5,7%)	17 (29,8±6,1%)	>0,05
28-32	8 (40±10,9%)	32 (52,5±6,4%)	15 (26,3±5,8%)	<0,05
33-37	2 (10±6,7%)	7 (11,5±4,1%)	5 (8,8±3,7%)	>0,05

Анализ возрастных характеристик показал наличие статистически значимых различий между I основной и II основной группами по количеству наблюдаемых женщин в возрасте 18-22 года ($8,1 \pm 3,5\%$ и $35,1 \pm 6,3\%$

соответственно) и количеству женщин в возрасте 28-32 года ($52,5 \pm 6,4\%$ и $26,3 \pm 5,8\%$ соответственно).

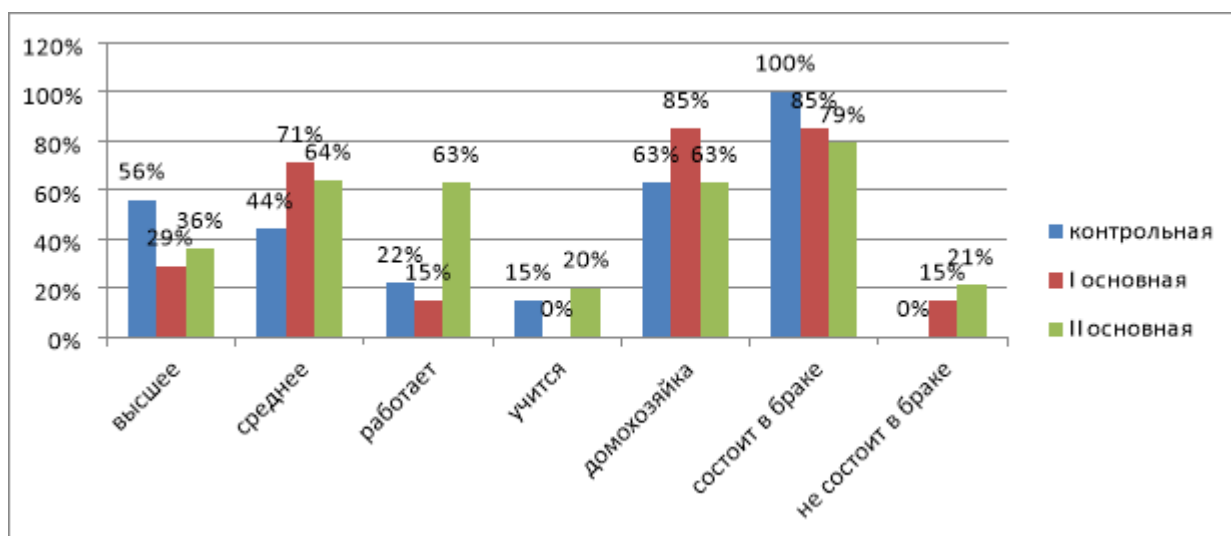


Рисунок 3.1. – Распределение обследованных женщин по различным характеристикам социального статуса

Оценку социального статуса обследованных женщин проводили по таким характеристикам, как уровень образования, возможность общения в социуме (работает или домохозяйка), состоит ли в зарегистрированном браке, положение супруга в обществе. У каждой 2-й – 3-й женщины контрольной группы (50%), I основной группы (64%) и II основной группы (41%) мужа были трудовыми мигрантами.

Перенесенные экстрагенитальные заболевания у женщин контрольной и основной групп представлены в таблице 3.2. У наблюдаемых женщин в обследованных группах было выявлено наличие в анамнезе таких заболеваний, как анемия, патология мочевыделительной системы, йододефицитные состояния, патология органов ЖКТ и ОРВИ. Характерными для региона Таджикистана и широко распространенными считаются анемия, почечная патология и йододефицитные состояния.

Таблица 3.2 – Характер экстрагенитальной патологии у наблюдаемых женщин контрольной и I основной группы

Соматическая патология	Контрольная группа (n=20)	I основная группа (n=61)	Хи-критерий с поправкой Йетса	Уровень значимости
Анемия	10	41	1,247	0,265
Йоддефицитные состояния	2	8	0,01	0.081
Патология почек	3	7	0.001	0,981
Патология органов ЖКТ	1	5	0.000	0,986
ОРВИ	4	12	0,085	0,771

Между контрольной и I основной группами женщин не было установлено наличия статистически значимых различий по частоте встречаемости у них экстрагенитальной патологии.

Таблица 3.3 – Характер экстрагенитальной патологии у наблюдаемых женщин контрольной группы и II основной группы

Соматическая патология	Контрольная группа (n=20)	II основная группа (n=57)	Хи-критерий с поправкой Йейтса	Уровень значимости
Анемия	10	40	1,835	0,176
Йоддефицитные состояния	2	9	0,07	0,791
Заболевания почек	3	8	0,07	0,791
Заболевания ЖКТ	1	9	0,720	0,397
Частые ОРВИ в анамнезе	4	14	0,012	0,915

Не было выявлено наличия статистически значимых различий по частоте ЭГЗ между женщинами из группы контроля и группы сравнения (таблица 3.3).

У женщин в группе контроля отсутствовали гинекологические заболевания в анамнезе. В группе женщин с ожирением наличие в анамнезе инфекций, которые передаются половым путем, было отмечено в 5 (8,2%) случаях, наличие эрозий шейки матки было установлено в 3 (4,9%) случаях, наличие в анамнезе эндометрита отмечено у 2 (3,3%) женщин, еще у одной 1 (1,6%) женщины в анамнезе был случай внематочной беременности. Среди женщин с дефицитом массы тела ИППП в анамнезе имели 4 (7,01%), эрозию шейки матки и эндоцервицит - 3 (5,3%), эндометрит – 1 (1,8%) женщина (рисунок 3.2).

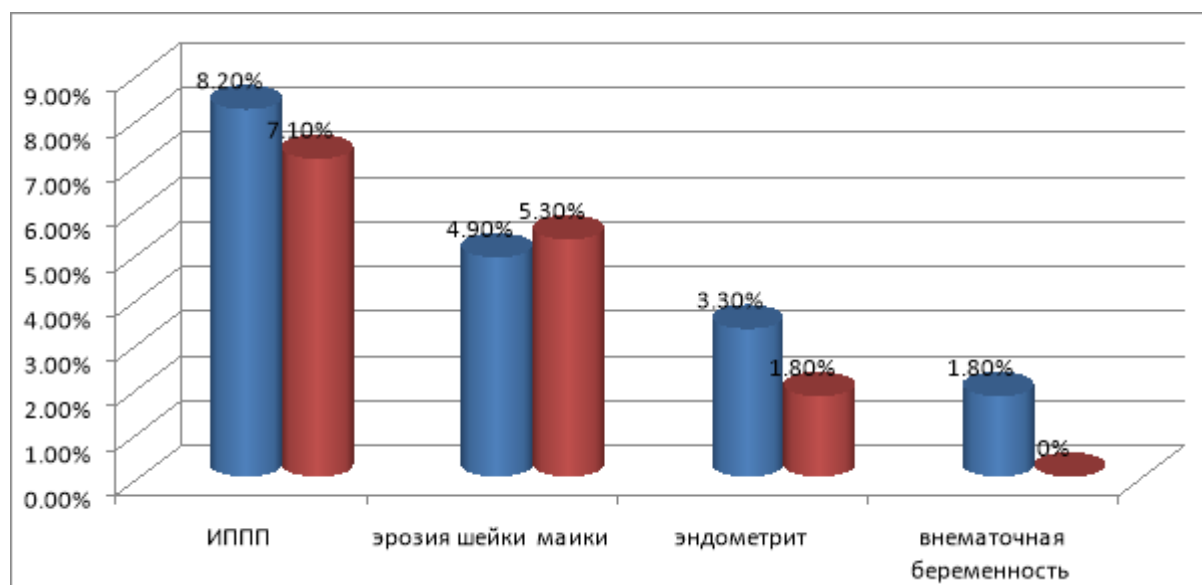


Рисунок 3.2 – Характер перенесенных гинекологических заболеваний у женщин I и II основной группы

Первые роды среди женщин из группы контроля были отмечены в 7 (35%) случаях, в I основной группе таких женщин было 13 (21,3%), в II основной группе – 22 (38,6%), повторнородящих – 10 (50%), 32 (52,4%) и 35 (61,4%,) многорожавших – 3 (15%), 16 (26,3%) и 0% соответственно. (рисунок 3.3)

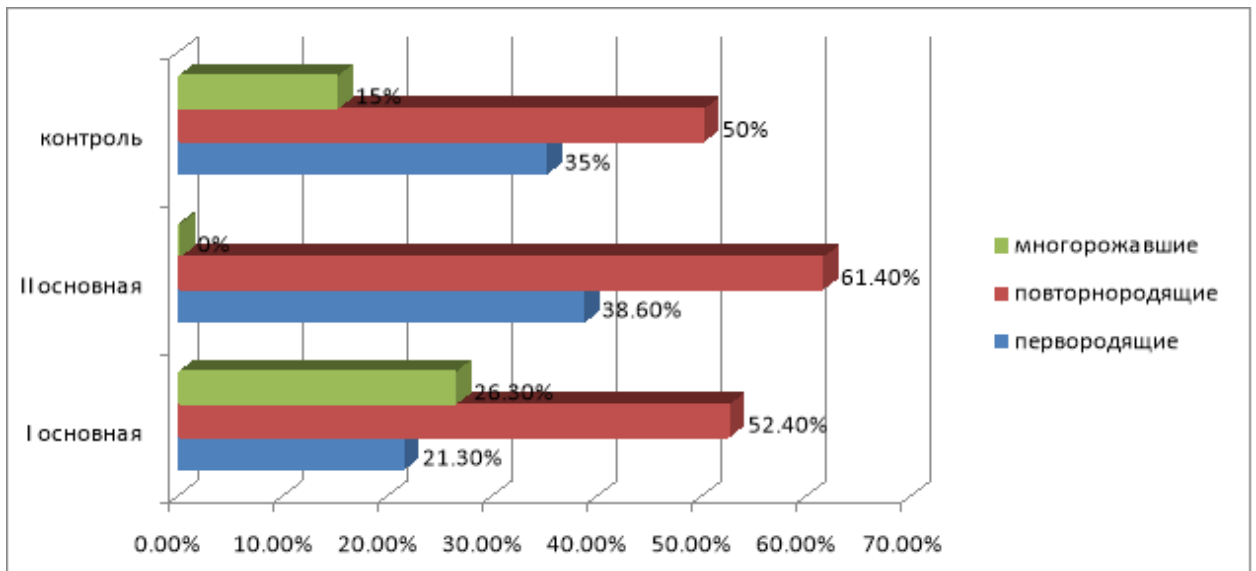


Рисунок 3.3 – Распределение обследованных групп женщин по паритету

В контрольной группе каждая 2-я женщина была повторнородящей, каждая 3-я женщина – первородящей, многорожавшие составили 15%. Среди женщин с ожирением первородящими были каждая 5-я женщина, повторнородящими – каждая 2-я женщина, многорожавшими – каждая – 4-я женщина. В группе женщин с дефицитом массы тела многорожавших женщин не было, первородящие составили 38,6%, повторнородящие – 61,4%. Отмечен примерно одинаковый и самый высокий процент повторнородящих во всех трех изученных группах женщин. В то же время отсутствие многорожавших женщин в II основной группе и 26,3% многорожавших женщин в I основной группе предполагают воздействие на течение беременности у женщин основной группы не только избыточной массы тела, но и такого фактора, как многорождение.

Частота и характер осложнений беременности у женщин контрольной и I основной группы приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Характер осложнений течения беременности у наблюдаемых женщин контрольной и I основной группы

Осложнение	Контрольная группа (n=20)	I основная группа (n=61)	Значение хи-квадрат	Уровень значимости
Угроза прерывания беременности	2 (10%)	27 (44,3%)	6,274	0,006*
Многоводие	1 (5%)	6 (9,8%)	0,044	0,835
Маловодие	1 (5%)	5 (8,2%)	0,000	0,986
Преэклампсия	1 (5%)	13 (21,3%)	3,766	0,05*
Нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод»	2 (10%)	30 (49,2%)	8,105	0,005*
СЗРП	1-5%	10-16,4%	0,837	0,197

*Примечание: * – $p < 0,05$ - статистически значимое различие между показателями сравниваемых групп*

Как видно, в группе женщин с ожирением чаще по отношению к контрольной группе наблюдались случаи возникновения таких осложнений течения беременности, как угроза прерывания беременности (в 44,3% и 10,0% случаев соответственно), преэклампсия (в 21,3% и 5,0% случаев соответственно), расстройства функций гемодинамики в системе «женщина-плацента-ребенок» (в 49,2% и 10,0% случаев соответственно). Такая же тенденция отмечена при сравнении частоты различных осложнений течения

беременности в группе пациенток с низкой массой тела и контрольной группой (таблица 3.5).

Таблица 3.5. – Характер и число случаев осложнений течения беременности у пациенток II основной группы и у женщин из контрольной группы

Осложнение	Группа контроль (n=20)	Группа II основная (n=57)	Значение хи-квадрат	Уровень значимости
Угроза прерывания беременности	2-10%	28-49,1%	7,955	0,005*
Многоводие	1-5%	5-8,8%	0,000	0,986
Маловодие	1-5%	4-7,02%	0,081	0,777
Преэклампсия	1-5%	10-17,5%	3,802	0,050*
Нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод»	2-10%	31-54,4%	10,167	0,002*
СЗРП	1-5%	11-19,2%	1,342	0,130

*Примечание: * – $p < 0,05$ - статистически значимое различие между показателями сравниваемых групп*

Согласно результатам сравнительного анализа частоты осложнений во время беременности, между наблюдаемыми женщинами из I основной и II основной группы не было выявлено наличия статистически значимых различий по данному показателю, несмотря на то что в II основной группе не было многорожавших женщин, тогда как в I основной группе (с избыточным весом) таких женщин было 16 (26,3%). Представленные данные статистики свидетельствует о более неблагоприятном влиянии дефицита массы тела на течение беременности и условия пренатального развития плода. Воздействие

сразу двух неблагоприятных факторов (ожирение и многорождение) у женщин I основной группы было примерно одинаковым с воздействием одного фактора (дефицит массы тела) на частоту осложнений беременности (рисунок 3.4)

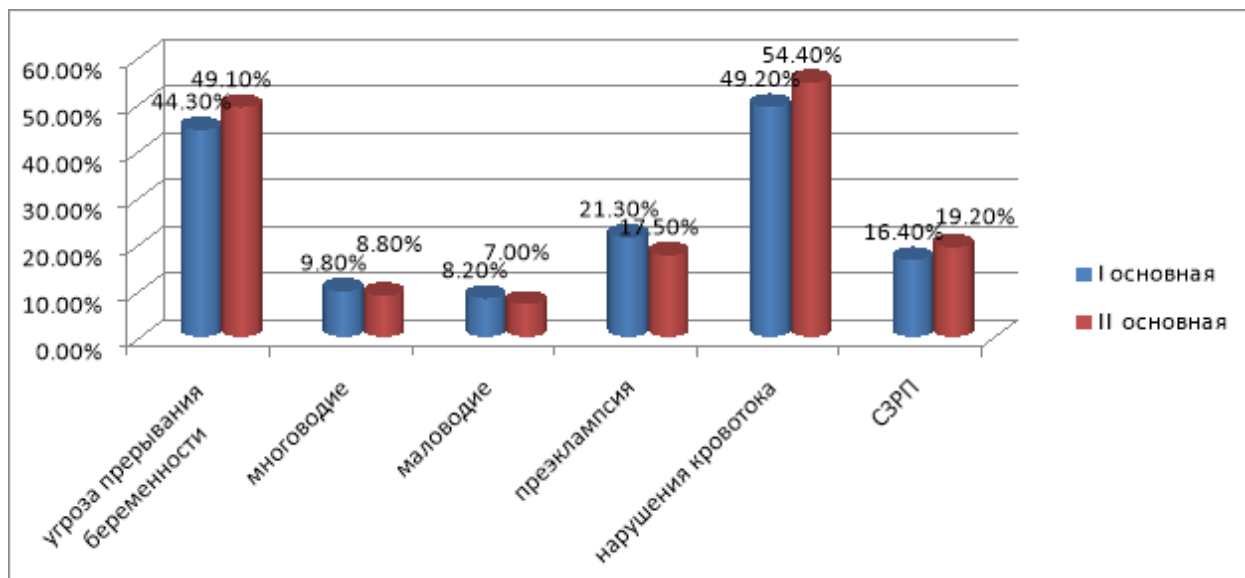


Рисунок 3.4 – Характер и частота случаев возникновения осложнений во время беременности у женщин I и II основной группы

Случаи развития плацентарной недостаточности в контрольной группе (с нормальным весом) наблюдались у 10% женщин, в I основной группе (с избыточным весом) – у 49,2% женщин, а в II основной группе (с низкой массой тела) – у 54,4% женщин. Показатель относительного риска возникновения плацентарной недостаточности у пациенток в I основной группе по отношению к контрольной группе составил 4,819 (доверительный интервал 1,289-18,770), а в II основной группе женщин он был равен 5,439 (доверительный интервал 1,430-20,690).

В I основной группе пациенток с высоким индексом массы тела (n=61) наличие избыточного веса было установлено в 31 случае, наличие ожирения 1 степени было установлено в 20 случаях, наличие ожирение 2 степени было диагностировано в 10 случаях. Расстройства кровообращения в системе «мать-плацента-плод» в I основной группе женщин были отмечены у 30 пациенток, среди которых с избыточным весом было 11 (35,5%) женщин, с

наличием ожирения 1 степени также было 11 (55%) женщин, у остальных 8 (80%) человек имелось ожирение 2 степени. Таким образом, наблюдалась тенденция к увеличению числа случаев возникновения гемодинамических расстройств в системе «мать-плацента-плод» у женщин с наиболее высоким индексом массы тела (рисунок 3.5).

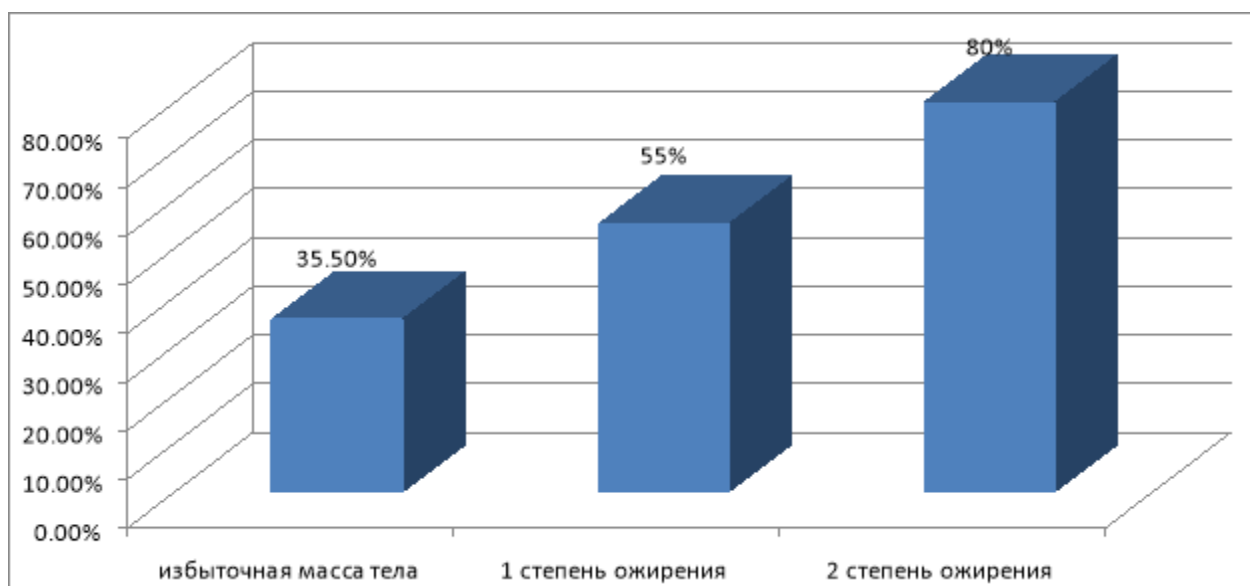


Рисунок 3.5. – Частота случаев развития гемодинамических расстройств в системе «мать-плацента-плод» в зависимости от степени ожирения

Относительный риск развития синдрома задержки развития плода у женщин с ожирением составил 3,279 (Д.И. от 0,447 до 24,049), у женщин с дефицитом массы тела – 3,860 (Д.И. от 0,531 до 28,032).

Корреляционный анализ зависимости частоты осложнений беременности от массы тела беременных женщин представлен в таблице 3.6.

Проведенный корреляционный анализ зависимости частоты осложнений беременности от индекса массы тела беременных женщин показал существование связи между частотой угрозы прерывания беременности, преэклампсии, гемодинамических расстройств в системе «мать-плацента-плод» и СЗРП и массой тела беременных как в группе с избыточной массой тела, так и в группе женщин с дефицитом массы тела.

Таблица 3.6 – Зависимость частоты осложнений от массы тела женщин

Осложнение	ИМТ			
	Ожирение		Дефицит массы тела	
	нормированное значение коэффициента Пирсона	сила связи	нормированное значение коэффициента Пирсона	сила связи
Угроза прерывания беременности	0,416	Средняя	0,352	Средняя
Многоводие	0,074	Нет	0,053	Нет
Маловодие	0,053	Нет	0,039	Нет
Преэклампсия	0,342	Средняя	0,352	Средняя
Нарушения кровотока	0,462	Сильная	0,366	Средняя
СЗРП	0,201	Средняя	0,241	Средняя

Частота срочных родов у женщин с нормальным индексом массы тела составила 96,7% (1 случай), преждевременных родов – 3,3% (1 случай). Среди наблюдаемых женщин I основной группы срочные роды были отмечены в 78,8% (n=48) случаев, преждевременные роды были отмечены в 16,4% (n=10) случаев, а запоздалые роды имелись в 4,9% (n=3) случаев. Среди наблюдаемых женщин II основной группы срочные роды были отмечены в 78,9% (n=45) случаев, преждевременные роды развились в 17,5% (n=10) случаев, запоздалые роды произошли в 3,5% (n=2) случаев. Таким образом, наблюдается тенденция к росту числа случаев преждевременных родов у женщин с ожирением (16,4%) и у женщин с дефицитом массы (17,5%) тела по отношению к таковому показателю в группе женщин с нормальным индексом массы тела (3,3%) (рисунок 3.6).

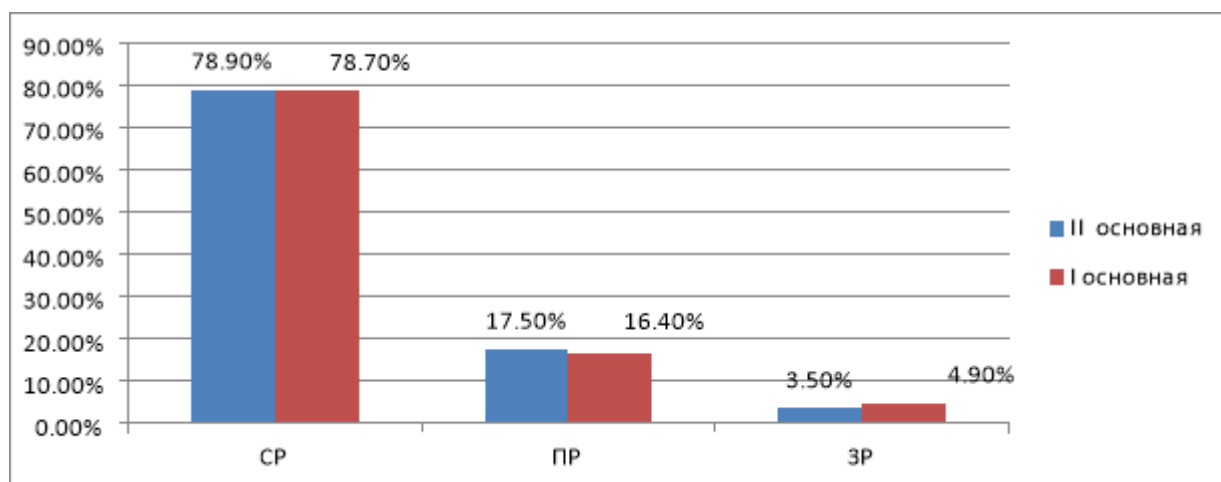


Рисунок 3.6 – Частота срочных, преждевременных и запоздалых родов у женщин I и II основной группы

Выявлено наличие статистически значимой отрицательной корреляционной взаимосвязи между показателями частоты преждевременных родов и индексом массы тела у женщин с дефицитом массы тела (нормированное значение коэффициента Пирсона = 0,220, сила связи средняя). Статистически значимые различия в показателях частоты срочных, преждевременных и запоздалых родов между группами женщин с ожирением и с низкой массой тела не наблюдались.

В I основной группе кесарево сечение было выполнено в 8 (13,1%) случаях, а в II основной группе - в 3 (5,3%) случаях ($p=0,217$).

Характер и число случаев перинатальных осложнений при родах через естественные родовые пути у женщин с избыточной и низкой массой тела приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. – Характер и число случаев перинатальных осложнений у наблюдаемых женщин

Характер Осложнения	I основная группа (n=61)	II основная группа (n=57)	Хи-квадрат	P
Аномалии родовой деятельности	10(16,4%)	6(11,1%)	0,437	0,509
ПОНРП	1(1,6%)	2(3,7%)	0,004	0,953
Кровотечения в последовом и послеродовом периодах	6(9,8%)	4(7,4%)	0,048	0,827
Травматизм в родах	7(11,5%)	5(9,3%)	0,033	0,857
Дистресс плода	3(4,9%)	3(5,6%)	0,112	0,739
Вакуум-экстракция плода	1(1,6%)	2(3,7%)	0,004	0,953
Септические осложнения	4(6,6%)	3(5,6%)	0,009	0,927

Не было установлено наличия статистически значимых различий в показателях числа случаев осложнений естественных родов между женщинами I и II основной группы.

Среднее значение оценочных баллов новорожденных по шкале Апгар на первой минуте после родов, родившихся у женщин I основной группы, составило $7,04 \pm 0,1$ балла, у женщин II основной группы – $6,8 \pm 0,2$ балла, что статистически значимо было ниже ($p < 0,001$; $t = 7,8$, $t = 9,2$), чем у женщин контрольной группы – $8,4 \pm 0,1$ (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Распределение новорожденных обследованных женщин по оценочным баллам по шкале Апгар

Группа	Контр (n=20)	I основная (n=61)		II основная (n=57)		P ₁	P ₂
Оценка Апгар	Абсолютное число		Хи- квадрат	абс. Число	хи- квадрат		
9 баллов	1	5	0,000	0	0,304	>0,05	>0,05
8 баллов	15	5	32,644	7	25,547	<0,001	<0,001
7 баллов	4	37	8,400	36	9,386	<0,05	<0,05
6 баллов	0	13	0,638	12	0,586	>0,05	>0,05
4 балла	0	2	0,000	1	0,304	>0,05	>0,05
3 балла	0	0	0,000	1	0,304	>0,05	>0,05

Примечание:

p₁ – отличия показателей I основной группы от соответствующих показателей контрольной группы;

p₂ – отличия показателей группы II основной от соответствующих показателей контрольной группы

Как видно, у женщин с ожирением и у женщин с дефицитом массы тела статистически значимо реже рождались дети, оцененные по шкале Апгар в 8 баллов, и статистически значимо чаще - с оценкой по шкале Апгар в 7 баллов, по отношению к контрольной группе женщин.

Среди новорожденных обследованных женщин зарегистрировано 5 случаев ранней неонатальной смертности: 2 случая – новорожденные матерей с ожирением и 3 случая – новорожденные матерей с дефицитом массы тела (p=0,939).

Резюме. Таким образом, изучение клинико-социальной характеристики женщин в зависимости от индекса массы тела, позволило установить некоторые особенности:

1. В контрольной группе наблюдалось превалирование женщин возрастной группы 18-22 лет, в I основной группе превалировали женщины в возрастной группе 28-32 лет.
2. Социальный статус у большинства женщин из I и II основной группы являлся низким, о чем свидетельствует низкий процент женщин с высшим образованием, преобладающее большинство домохозяек (85% у женщин с ожирением и 63% у женщин с дефицитом массы тела), отсутствие регистрации брака (15% и 21% соответственно), супружеско-трудовые мигранты (64% и 41% соответственно).
3. Частота сопутствующей экстрагенитальной патологии у женщин во всех наблюдаемых группах была сопоставимой, без статистически значимых различий.
4. По частоте перенесенной в анамнезе гинекологической патологии I основной и II основной группы женщин также были сопоставимы между собой.
5. Каждая 4-я женщина в группе с ожирением была многорожавшей, что определяет влияние в данной группе на условия пренатального развития плода одновременно двух неблагоприятных факторов – избыточной массы тела и многоплодности.
6. Частота случаев развития во время беременности таких осложнений, как угроза прерывания беременности, преэклампсия и гемодинамические расстройства в системе «мать-плацента-плод», в I основной и II основной группах наблюдаемых женщин была выше, чем в контрольной группе. Установлена корреляционная связь между частотой этих осложнений и индексом массы тела.
7. Риск нарушения функции плаценты и гипотрофии плода в группе женщин с низким индексом массы тела выше, чем в группе женщин с

ожирением. При этом данный риск среди женщин с высоким ИМТ возрастает по мере увеличения степени ожирения.

8. Распределение женщин по срокам родов показало, что удельный вес срочных, преждевременных и запоздалых родов не отличаются во всех наблюдаемых группах.
9. Частота осложнений родов при ведении их через естественные родовые пути, а также число случаев кесаревых сечений не имеют статистически значимых различий у женщин с ожирением и у женщин с дефицитом массы тела.
10. Частота случаев рождения детей в состоянии асфиксии среди женщин с высоким и низким ИМТ выше, чем в контрольной группе.

Исходя из вышеизложенных особенностей, можно заключить, что как избыточная масса тела, так и дефицит массы тела являются неблагоприятными факторами, которые приводят к возникновению осложнений беременности и неудовлетворительных условий пренатального развития плода. Принимая во внимание, что у женщин с избыточным весом также воздействовал и другой фактор – многорождение, можно предположить, что дефицит массы тела в большей степени ухудшает течение беременности и воздействует на развитие и функционирование плаценты, чем ожирение.

3.2. Гормональная функция плаценты беременных в зависимости от массы тела беременной женщины

Гормоны плаценты принимают участие в регуляции обменных процессов как у матери, в организме которой происходят физиологические изменения во время беременности, так и у плода, способствуя его благоприятному росту и развитию. Следовательно, по показателям концентрации гормонов фетоплацентарной системы можно оценить состояние гормональной функции плаценты и определить уровень роста и развития плода.

Для оценки гормональной функции плаценты мы сочли целесообразным определить уровень плацентарного лактогена, эстрадиола, эстриола и прогестерона в третьем триместре беременности у женщин в зависимости от ИМТ.

Наиболее чувствительным гормоном, характеризующим нарушения гормональной функции плаценты, является плацентарный лактоген, который вырабатывается плацентой. Среднее содержание ПЛГ имело тенденцию к снижению в группе женщин с ожирением, но при этом не наблюдалось статистически значимых различий при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе женщин. В то же время было установлено наличие статистически значимых различий в показателях ПЛГ между женщинами из II основной и контрольной групп. При сравнительном анализе данных показателей между женщинами из I основной и II основной групп статистически значимые различия не наблюдались. Низкие показатели ПЛГ в контрольной группе отмечались в 5% случаев, в основной группе таких случаев было 18%, в сравнительной группе таких случаев было 29,8% (таблица 3.9). Было выявлено статистически значимое повышение частоты женщин со сниженными уровнями ПЛГ в группе женщин с дефицитом массы тела, по сравнению с соответствующим показателем у женщин с нормальным индексом массы тела.

Таблица 3.9. - Среднее содержание и частота встречаемости пониженных значений ПЛГ в сыворотке крови в третьем триместре беременности у обследованных групп женщин

Группа	Средний уровень ПЛГ (нг/мл)	Количество и % женщин со сниженным уровнем ПЛГ
Контроль	5,57±0,19	1 (5%)
I основная	4,98±0,43	11 (18%)
II основная	4,27±0,24	17 (29,8%)
t₁	1,1	1,126
P₁	>0,05	>0,05
t₂	2,1	4,110
P₂	<0,05	<0,05*
t₃	0,1	1,659
P₃	>0,05	>0,05*

Примечание:

t₁ – сравнение между I основной и контрольной группами;

t₂ – сравнение между II основной группой и контрольной группой;

t₃ – сравнение между I основной группой и II основной группой;

**- хи-квадрат с поправкой Йейтса*

Представленная статистика позволяет предполагать, что дефицит массы тела беременных в большей степени негативно влияет на выработку плацентарного лактогенного гормона, чем избыточная масса тела.

Одним из гормонов фето-плацентарного комплекса является эстрадиол, в продукции которого принимает участие плод, и через плаценту этот гормон попадает в кровоток матери.

Среднее содержание эстрадиола в сывороточной крови у наблюдаемых женщин приведено в таблице 3.10.

Таблица 3.10.- Среднее содержание эстрадиола в сывороточной крови у наблюдаемых женщин

Группа	Средний уровень эстрадиола (нг/мл)	Количество и % женщин со сниженным уровнем эстрадиола
Контроль	871,2±23,4	2 (10%)
I основная	538,3±25,1	23 (37,7%)
II основная	679,3±15,6	18 (31,6%)
t₁	2,2	4,197
P₁	<0,05	<0,05*
t₂	5,8	2,973
P₂	<0,05	>0,05*
t₃	3,6	0,255
P₃	<0,05	>0,05*

Примечание:

t₁ – сравнение между I основной группой и группой контроля;

t₂ – сравнение между II основной группой и группой контроля;

t₃ – сравнение между II основной и I основной группами;

**- хи-квадрат с поправкой Йейтса*

Средний уровень эстрадиола в сыворотке крови в третьем триместре беременности у женщин с ожирением в большей степени статистически значимо снижался относительно аналогичного показателя в группе женщин с нормальным индексом массы тела. По-видимому, при ожирении снижение уровня эстрадиола связано не только со снижением его продукции плацентой в ответ на свойственные ожирению метаболические изменения у матери, также, возможно, в результате усиленного связывания данного гормона рецепторами, имеющимися на жировых клетках, количество которых превышает у женщин с нормальной массой тела и дефицитом массы тела.

Эстриол является стероидным гормоном фетоплацентарной системы и отражает состояние внутриутробного плода (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Средние уровни эстриола в сыворотке крови здоровых беременных с нормальным индексом массы тела, беременных с ожирением и дефицитом массы тела

Группа	Эстриол (нг/мл)	t-критерий	Уровень значимости	
			P ₁	<0,05
Контрольная (n=20)	3,4±0,1	2,7	P ₁	<0,05
I основная (n=61)	2,8±0,2	2,6	P ₂	<0,05
II основная (n=57)	2,6±0,1	3,1	P ₃	<0,05

Примечание:

p₁ – сравнение между I основной и контрольной группами;

p₂ – сравнение между группой II основной и контрольной группой;

p₃ – сравнение между I основной группой и II основной группой

Как видно, показатели концентрации эстриола у женщин основной и сравнительной групп статистически значимо были ниже, чем у женщин из группы контроля.

Низкие показатели содержания эстриола среди женщин из группы контроля были отмечены в 10% (n=2) случаев, среди женщин из I основной группы – в 34,4% (n=21) случаев, а среди женщин из II основной группы - в 35,1% (n=20) случаев. Кроме того, в I основной группе число женщин с низкими показателями концентрации эстриола было статистически значимо больше, чем в контрольной группе (точный критерий Фишера 0,045; p<0,05). Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении между контрольной группой и II основной группой (точный критерий Фишера 0,043; p<0,05 (рисунок 3.7).

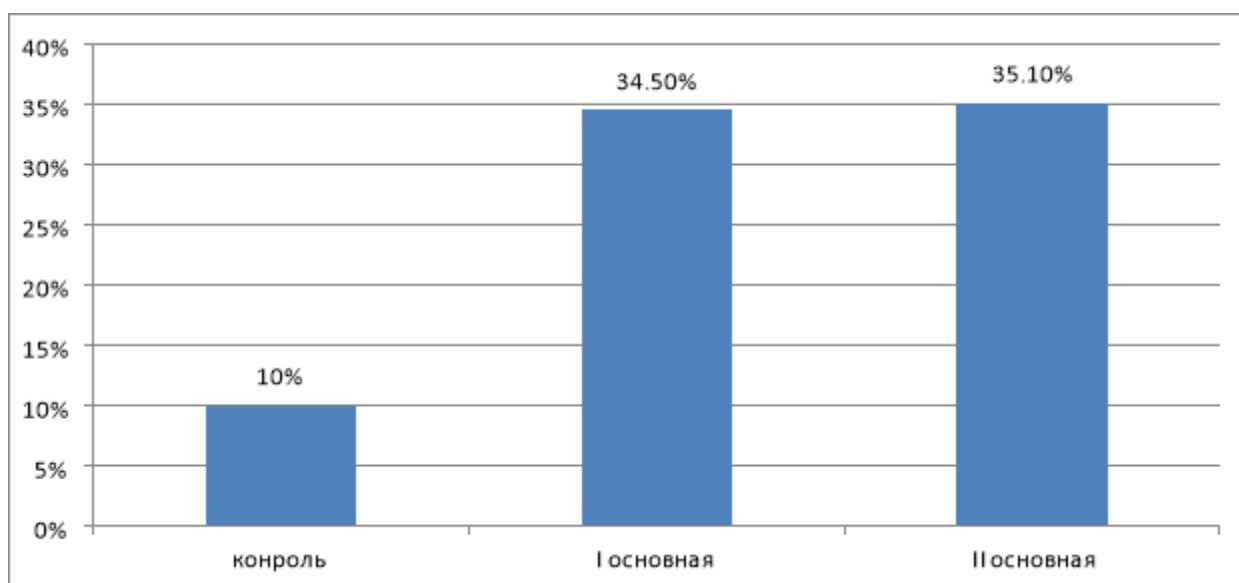


Рисунок 3.7 – Частота женщин со сниженным уровнем эстриола среди обследованных групп женщин

Среди женщин I основной группы сниженный уровень прогестерона диагностирован в 24 случаях, у женщин II основной группы – в 23 случаях, у женщин контрольной группы – в 3 случаях (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Частота женщин со сниженным уровнем прогестерона в группах обследованных женщин

Группа	Кол-во и % женщин с низким уровнем прогестерона	Хи-квадрат с поправкой Йейтса		Уровень значимости	
		t	χ²	P	χ²
Контроль	3 (15%)	t ₁	4,680	P ₁	0,031
I основная	24 (39,3%)	t ₂	4,913	P ₂	0,027
II основная	23 (40,4%)	t ₃	0,006	P ₃	0,939

Число женщин с низкими показателями концентрации прогестерона в I и II основной группах было статистически значимо больше, чем в контрольной группе.

Средние показатели уровня концентрации прогестерона в сывороточной крови у женщин всех наблюдаемых групп приведены на рисунке 3.8.



Рисунок 3.8 – Среднее содержание прогестерона в сывороточной крови у наблюдаемых женщин

Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего уровня прогестерона в сыворотке крови женщин с ожирением ($122,5 \pm 3,1$ нг/мл) и женщин с дефицитом массы тела ($119,4 \pm 3,7$ нг/мл) при сравнении с таковым показателем у наблюдаемых женщин из группы контроля ($153,7 \pm 5,4$ нг/мл). Известно, что прогестерон имеет одну из функций – сохранение и пролонгирование беременности за счет снижения сократительной активности миометрия. У женщин I основной группы и II основной группы в нашем исследовании установлено статистически значимое повышение частоты угрозы прерывания беременности, что происходит параллельно со снижением уровня прогестерона.

Изменение уровней гормонов фето-плацентарного комплекса у женщин с высоким и низким ИМТ имеет однонаправленный характер – средние показатели плацентарного лактогена, прогестерона, эстрадиола и эстриола являются более низкими, чем у женщин с нормальным индексом массы тела. При этом уровень эстрадиола в большей степени снижается у женщин с ожирением. Полученные нами данные свидетельствуют о нарушении гормональной функции плаценты как у женщин с ожирением, так и у женщин с низким ИМТ. Связь выявленных изменений гормональной

функции плаценты с повышенной частотой осложнений беременности свидетельствует об общности патогенеза развития угрозы прерывания беременности и преэклампсии с нарушениями гормональной функции плаценты. Кроме того, при ожирении способствующими факторами развития гормональной плацентарной недостаточности может быть несостоятельный эндометрий из-за метаболических нарушений и эндокринопатий. При дефиците массы тела у беременных женщин имеют место неблагоприятные условия пренатального развития плода за счет развития плацентарной недостаточности более выраженных степеней тяжести, чем при ожирении. По-видимому, дефицит массы тела оказывает неблагоприятное влияние на эндометрий и ранние процессы формирования плаценты, процессы апоптоза и ангиогенеза, что в последующем способствует развитию первичной плацентарной недостаточности, проявляющейся более выраженной гормональной недостаточностью плаценты и плода.

3.3. Гемодинамическая функция плаценты в зависимости от массы тела беременной женщины

Маточно-плодово-плацентарный кровоток обеспечивает кровоснабжение и доставку кислорода растущему и развивающемуся плоду. Исследование состояния кровотока в данной системе позволяет изучить характер кровообращения между матерью и плодом. Мы исследовали состояние маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных в третьем триместре гестационного срока с учетом их массы тела. Частота нарушений в различных звеньях системы кровотока у женщин с нормальным индексом массы тела составила 10%, у женщин с избыточной массой тела – 49,2%, у женщин с дефицитом массы тела – 54,4%. Было установлено, что у женщин I основной и II основной групп частота наблюдений гемодинамических расстройств со стороны маточно-плодово-плацентарного кровообращения была выше, чем в группе женщин с нормальным ИМТ ($p < 0,05$) (рисунок 3.9).

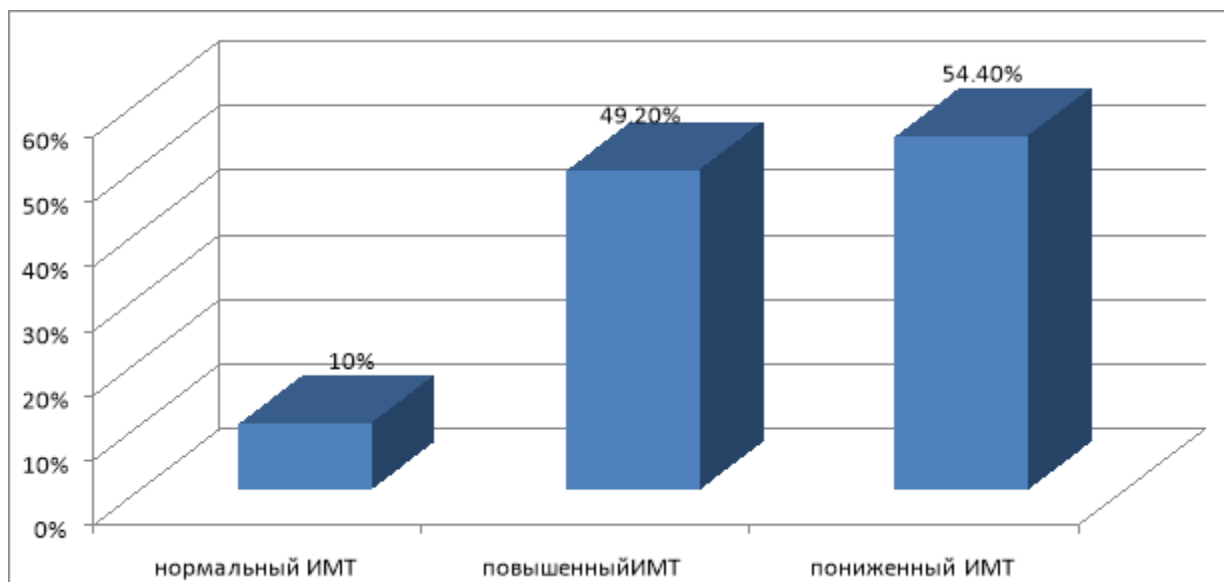


Рисунок 3.9. – Частота случаев выявления гемодинамических расстройств со стороны маточно-плодово-плацентарного кровообращения у женщин с учетом индекса массы их тела

В маточной артерии кровотока был нарушен у 10% женщин контрольной группы, у 20% женщин основной группы и у 17% женщин группы сравнения, в артерии пуповины - у 53% и 58%, нарушения в сочетании звеньев у – 27% и 25% соответственно (рисунок 3.10). У всех женщин с нормальным индексом массы тела протяженность нарушений ограничивалась маточными артериями. У женщин с избыточной массой тела и дефицитом массы тела нарушения кровотока в артерии пуповины диагностированы у каждой 2-й пациентки. Сочетанные нарушения кровотока, выявляемые в маточных артериях и артерии пуповины, в I основной и II основной группах диагностированы у каждой 4-й женщины.

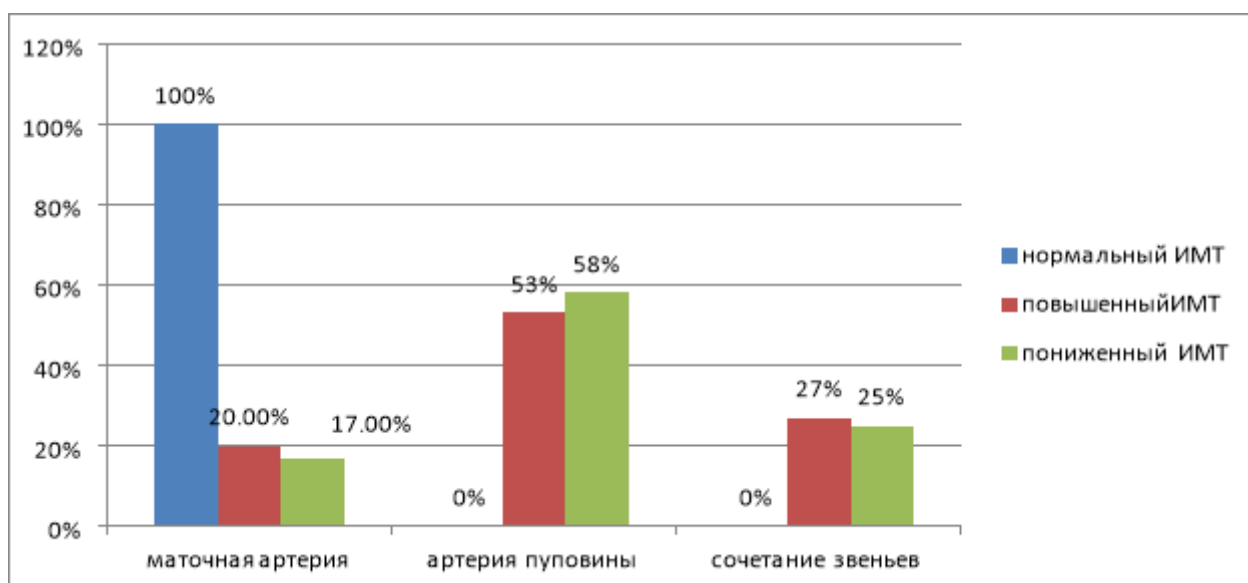


Рисунок 3.10. – Частота случаев гемодинамических расстройств в различных звеньях маточно-плодово-плацентарного кровообращения у женщин с учетом индекса массы их тела

В таблице 3.13 приведены результаты исследования показателей систоло-диастолического отношения (СДО), показателей пульсационного индекса (ПИ) и показателей индекса резистентности (ИР) в маточных артериях и в артерии пуповины у беременных I основной группы и у женщин из группы контроля.

Таблица 3.13 – Средние показатели параметров доплерометрии в маточных артериях, артерии пуповины у беременных I основной группы и группы контроля

Показатель	I основная группа			Контрольная группа		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Среднее значение в маточных артериях	2,22±0,11*	0,73±0,08	0,56±0,03	1,87±0,02	0,64±0,02	0,50±0,02
Артерия пуповины	3,64±0,29*	1,42±0,04	0,82±0,04	2,21±0,23	1,41±0,05	0,79±0,02

*Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отличие относительно значений в контрольной группе*

У женщин с высоким ИМТ показатели СДО оказались статистически значимо выше, чем в группе контроля. При этом увеличение показателей индекса резистентности и пульсационного индекса у женщин I основной группы не было статистически значимым при сравнении с таковыми показателями у женщин с нормальным индексом массы тела.

Средние параметры уголнезависимых показателей доплерометрии у женщин с дефицитом массы тела представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14. - Средние показатели доплерометрических параметров в маточных артериях, артерии пуповины у беременных с нормальной массой тела и дефицитом массы тела

	Группа II основная			Контрольная группа		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Средняя маточная артерия	2,58±0,0 4*	0,81±0,05 *	0,64±0,03 *	1,87±0,0 2	0,64±0,0 2	0,50±0,0 2
Артерия пуповины	3,67±0,1 0*	1,47±0,05	0,86±0,02 *	2,21±0,2 3	1,41±0,0 5	0,79±0,0 2

*Примечание: * - $p < 0,05$, достоверное отличие средних показателей группы II основной от соответствующих показателей контрольной группы*

У женщин с дефицитом массы тела средние значения систоло - диастолического отношения, ПИ и ИР были статистически значимо выше, чем в группе женщин с нормальным индексом массы тела.

Изменения средних значений систоло-диастолического отношения у женщин с избыточной массой тела и изменения практически всех уголнезависимых параметров в маточных артериях и артерии пуповины женщин с дефицитом массы тела позволяют предположить, что степень гемодинамических нарушений в маточно-плодово-плацентарном кровообращении у беременных женщин при низком ИМТ более выражена, чем при высоком ИМТ.

Таблица 3.15. – Средние показатели параметров доплерометрии в маточных артериях, артерии пуповины у беременных с избыточной массой тела и дефицитом массы тела

Показатель	I основная группа			II основная группа		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Среднее значение в маточных артериях	2,22±0,11	0,73±0,08	0,56±0,03	2,58±0,04*	0,81±0,05	0,64±0,03
В артериях пуповины	3,64±0,29	1,42±0,04	0,82±0,04	3,67±0,10	1,47±0,05	0,86±0,02

*Примечание: * - $p < 0,05$, достоверное отличие средних показателей группы II основной от соответствующих показателей контрольной группы*

Сравнение показателей доплерометрии у женщин с избыточной массой тела и женщин с дефицитом массы тела показало статистически значимое повышение систоло-диастолического отношения в маточных артериях женщин с низким ИМТ.

Полученные результаты исследования параметров доплерометрии у обследованных женщин свидетельствуют о нарушениях кровотока во всех звеньях системы кровообращения между матерью и плодом избыточной массы тела и при дефиците массы тела. Степень нарушений кровотока в большей степени выражена у женщин с дефицитом массы тела, чем у женщин с ожирением. Среди женщин с дефицитом массы тела более тяжелые степени нарушений кровотока встречались чаще, чем среди женщин с ожирением.

В таблице 3.16. приведено число женщин в I основной и II основной группах в зависимости от степени тяжести гемодинамических расстройств со стороны маточно-плодово-плацентарного кровообращения.

Таблица 3.16. – Распределение беременных в I основной и II основной группах в зависимости от степени тяжести гемодинамических расстройств в маточно-плодово-плацентарном кровотоке

Нарушения кровотока	I основная группа (n=30)	II основная группа (n=31)	Хи-квадрат поправкой Йейтса	Уровень значимости
Компенсированные	10 (33,3%)	7 (22,3%)	0,139	0,703
Субкомпенсированные	19 (63,3%)	23 (74,2%)	3,996	<0,05
Декомпенсированные	1 (3,3%)	1(3,2%)	0,484	0,487

Как видно, у женщин с дефицитом массы тела чаще встречалась субкомпенсированная форма гемодинамических расстройств в системе «мать-плацента-плод», чем у женщин с ожирением. Выявлена статистически значимая зависимость частоты выраженных гемодинамических расстройств в системе «мать-плацента-плод» от индекса массы тела беременной женщины. При ожирении способствующими факторами развития плацентарной недостаточности могут быть несостоятельный эндометрий из-за метаболических нарушений и эндокринопатий, а также такого осложнения беременности, как преэклампсия. При дефиците массы тела у беременных женщин имеют место неблагоприятные условия пренатального развития плода за счет развития плацентарной недостаточности более выраженных степеней тяжести, чем при ожирении. Дефицит массы тела может способствовать неблагоприятному влиянию на эндометрий и ранние процессы формирования плаценты, процессы апоптоза и ангиогенеза, в

последующем развивается первичная плацентарная недостаточность субкомпенсированной и декомпенсированной форм и СЗРП. Среди женщин с дефицитом массы тела более тяжелые степени нарушений кровотока встречались чаще, чем среди женщин с ожирением. Эти данные объясняют более высокую частоту случаев СЗРП в группе женщин с дефицитом массы тела, чем в группе женщины с ожирением.

Глава 4.

Результаты комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела

4.1. Обоснование необходимости комплексной профилактики плацентарной недостаточности

Во время беременности женский организм изменяет свои физиологические и гомеостатические механизмы, чтобы удовлетворить физиологические потребности плода. Метаболические физиологические изменения во время беременности необходимы для приспособления к росту и развитию плода за счет оптимального обеспечения плода кровью, питательными веществами и кислородом. В раннем периоде беременности повышается потребность к инсулину для запаса питательных веществ, в позднем гестационном периоде снижается чувствительность к инсулину. В этом смысле беременность можно разделить на анаболическую и катаболическую фазы [84].

Плацентарные структуры на всех уровнях играют важную роль в обеспечении функции плаценты. Плацента, являясь посредником между матерью и плодом, регулирует пренатальные условия развития плода и её состояние влияет на исходы беременности. Исследование плацент, как макроскопическое, так и микроскопическое, а также плацентарные показатели, например соотношение массы плода и плаценты, коррелируют с такими параметрами матери, как ИМТ, плода - масса при рождении [53, 96, 98].

Полноценно функционирующая плацента необходима для нормального внутриутробного развития плода. Дефект формирования плаценты лежит в основе распространенных нарушений беременности, таких как преэклампсия и задержка роста плода [136].

Оптимальная перфузия в межворсинчатом пространстве обеспечивается правильным ветвлением маточных артерий с хорошей

васкуляризацией плацентарного ложа. Нарушение трансформации этих сосудов и является причиной многих акушерских осложнений, таких как преэклампсия, задержка развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды. Маточно-плацентарные артерии плацентарного ложа являются магистральными сосудами, и при патологических состояниях беременности обнаруживаются дефекты в этих сосудах – нарушения глубокой плацентации, нарушения сосудистой трансфузии, которые должны происходить при физиологических изменениях. В основе всех этих гистологических изменений лежит дисфункция эндотелия сосудов плаценты. Дисфункция эндотелия при физиологической беременности нивелируется достаточным количеством оксидом азота. Оксид азота относится к вазодилататорам и в сосудистой системе плаценты поддерживает сосудистый тонус, ослабляя действие вазоконстрикторов [44].

У беременных с избыточной массой тела и дефицитом массы тела механизм развития плацентарной недостаточности связан с дефицитом оксид азота, который обусловлен нарушениями процессов апоптоза и ангиогенеза в результате метаболических нарушений при аномальной массой тела. Профилактика плацентарной недостаточности у женщин с экстрагенитальной патологией предусматривает, прежде всего, своевременную диагностику, лечение и профилактику основного заболевания. Для пациенток с избыточной массой тела и ожирением в период планирования беременности и в течение всей беременности этот подход предусматривает обеспечение правильного низкокалорийного питания, у женщин с дефицитом массы тела – высококалорийного питания. Также было рекомендовано употреблять проросшие зёрна пшеницы первые 10 дней каждого месяца беременности. Механизм действия ростков пшеницы основан на том, что при прорастании пшеницы белки зёрен распадаются на аминокислоты, а дальше на нуклеотиды, которые способны восстанавливать изменения на генном уровне. Зерновая клетчатка адсорбирует все

токсические соединения, которые присутствуют в организме, под воздействием кислот, выделяемых в желудке и кишечнике, а также щелочи, в результате чего она набухает. Особенно рекомендуется включать проросшую пшеницу в рацион питания людям с избыточным весом, поскольку при ее приеме быстро наступает чувство насыщения. Этот продукт подходит практически всем, вне зависимости от характеристики организма и возраста человека. В проросшей пшенице содержатся витамины и микроэлементы - Е, В1, В2, В3, В6, фолиевая кислота, калий, магний, цинк, железо, фосфор, кальций, растительные белки и углеводы [58, 72].

В нашем исследовании мы включали в пищевой рацион проросшую пшеницу женщинам с избыточной массой тела, принимая во внимание такие эффекты, как способность выводить из организма холестерин, повышать иммунитет, нормализовать микрофлору кишечника, регулировать массу. Женщины в течение всей беременности принимали в пищу проросшую пшеницу.

Разработка новых лечебных средств для беременной женщины, ее плода и плаценты невозможна без понимания развития и функционирования плаценты. Поэтому с 2014 года инициирован проект «Человеческая плацента», реализация которого предусматривает разработку наиболее безопасных, неинвазивных методов оценки состояния плаценты и оценку терапевтических средств для лечения осложнений беременности [142].

Учитывая тот факт, что в основе патогенеза нарушений функции плаценты лежит дефицит оксида азота, в данном научном исследовании женщинам с повышенными и низкими показателями ИМТ были назначены донаторы оксида азота в сочетании с антиоксидантными средствами на этапе активного ангиогенеза (что соответствует 13--17 неделям срока гестации). С этой целью мы применяли препарат тивортин 4,2 г – 100 мл в питьевой форме. Он обладает способностью защищать клетки и регулировать жизненно важные процессы на уровне клеток. Тивортин проявляет разнообразное воздействие, включая антигипоксическое, детоксикационное,

протекторное для клеток и способствующее их восстановлению действие, а также снижение гипоксического стресса.

Путем регулирования промежуточного обмена веществ тивортин поддерживает гормональный баланс в организме. Это биологически активное соединение также играет определенную роль в сохранении и обеспечении энергии. Все эти благотворные эффекты достигаются путем повышения концентрации в крови инсулина, глюкагона, соматотропина и пролактина. Кроме того, тивортин активно участвует в процессе фибринолиза и оказывает защитное воздействие на печень, влияя на метаболические процессы в гепатоцитах. Выработка оксида азота осуществляется в эндотелиальных клетках, и тивортин функционирует как субстрат при формировании оксида азота под влиянием фермента, который усиливает активность данного процесса.

По этой причине тивортин получил название "донатор оксида азота". Тивортин способствует усилению активности гуанилатциклазы и увеличению концентрации циклического гуанинмонофосфата в сосудистом эндотелии. Он оказывает угнетающее воздействие на процессы активации и адгезии к сосудистому эндотелию лейкоцитов и тромбоцитов, а также снижает выработку белков адгезии, предотвращая тем самым формирование и разрастание атеросклеротической бляшки. Более того, тивортин угнетает выработку эндотелина-1, который способствует нарушению эндотелиальной функции. Эндотелин-1 обладает вазоконстрикторными свойствами и оказывает стимулирующее воздействие на процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в стенках сосудов. Этот препарат также повышает функциональную активность тимуса, отвечающего за выработку Т-клеток, и регулирует уровень концентрации глюкозы в крови при физической активности. Он также оказывает влияние на процессы образования кислоты и участвует в регуляции кислотно-основного баланса. С целью усиления эффекта тивортина мы применяли Витамин Е – антиоксидант, который способствует улучшению клеточного дыхания,

выработке коллагена и белков. Он также препятствует синтезу холестерина и помогает нормализовать концентрацию липидов в крови.

Профилактическое лечение получили 30 женщин, среди которых 16 – с ожирением и 14- с дефицитом массы тела. Всем этим женщинам проведено консультирование и они подписали согласие на участие в проведении исследования. При поведении консультирования или предоставлена информация о пользе правильного питания и о механизме действия использованных препаратов.

Таблица 4.1. – Схема профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела

Компонент	Группа	
	А - Беременные с ожирением (n = 16)	Б - Беременные с дефицитом массы тела (n=14)
Диета	Дробное питание малыми порциями с включением малокалорийных продуктов	Калорийное питание с учетом пирамиды питания беременных женщин
Проросшие зёрна пшеницы	Проросшие зёрна пшеницы с ростками пшеницы до 1 см перемалывали и применяли 1 раз в день утром каждые первые 10 дней каждого месяца беременности	Проросшие зёрна пшеницы с ростками пшеницы до 1 см перемалывали и применяли 1 раз в день утром каждые первые 10 дней каждого месяца беременности
Донатор оксида азота	Тивортин 4,2% по 1 ст. л. х 3 раза в день в сроки 13-17 недель беременности	Тивортин 4,2% по 1 ст. л. х 3 раза в день в сроки 13-17 недель беременности
Антиоксидант	Витамин Е 400 ЕД х 1 раз в день в сроки 13-17 недель беременности	Витамин Е 400ЕД х1 раз в день в сроки 13-17 недель беременности

4.2. Клиническая характеристика женщин, отобранных для проведения профилактики

Возраст наблюдаемых женщин в группе А составил $27,6 \pm 4,1$ лет, а в группе Б - $24,1 \pm 3,7$ лет. Не наблюдались статистически значимые различия в показателях среднего возраста между женщинами из группы А и женщинами I основной группы ($28,9 \pm 3,2$ лет), а также между таковыми показателями в группе Б и в II основной группе ($23,2 \pm 2,1$ лет).

Распределение наблюдаемых женщин в группах в зависимости от возраста приведено в таблице 4.2

Таблица 4.2 - Распределение наблюдаемых женщин по возрастным категориям

Возраст, лет	Группа А (n=16)	I основная группа (n=61)	Группа Б (n=14)	II основная группа (n=57)	P
18-22 г	1 (6,2%)	5 (8,1%)	5 (35,7%)	20 (35,1%)	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
23-27 г	5 (31,3%)	17 (27,9%)	4 (28,6%)	17 (29,8%)	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
28-32 г	8 (50%)	32 (52,5%)	3 (21,4%)	15 (26,3%)	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
33-37 г	2 (12,5%)	7 (11,5%)	2 (14,3%)	5 (8,8%)	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$

Анализ возрастных характеристик показал отсутствие статистически значимых различий по возрасту между женщинами из групп с назначенным профилактическим лечением (А и Б) и группами беременных женщин с повышенными и низкими показателями ИМТ.

Среди женщин группы А и I основной группы анемия диагностирована у 9(56,3%) и 41 (67,2%), йоддефицитные состояния – у 3(18,8%) и 8(13,1%),

заболевания почек – у 2 (12,5%) и 7 (11,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 1 (6,3%) и 5 (8,2%), частые ОРВИ в анамнезе – у 4 (25%) и 12 (19,7%) женщин соответственно (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Частота экстрагенитальных заболеваний у женщин I основной группы и группы А

Соматическая патология	Группа А (n=16)	I Основная группа (n=61)	Хи-критерий с поправкой Йетса	Уровень значимости
Анемия	9 (56,3%)	41 (67,2%)	0,274	0,601
Йоддефицитные состояния	3 (18,8%)	8 (13,1%)	0,030	0,864
Заболевания почек	2 (12,5%)	7 (11,5%)	0,105	0,747
Заболевания ЖКТ	1 (6,3%)	5 (8,2%)	0,070	0,791
Частые ОРВИ в анамнезе	4 (25%)	12 (19,7%)	0,015	0,904

Частота ЭГЗ в группах обследованных женщин (А и I основная группа) не имела статистически значимых отличий.

Среди женщин группы Б и женщин II основной группы анемия диагностирована у 10 (71,4%) и 40 (70,2%), йоддефицитные состояния – у 2 (14,3%) и 9 (15,8%), заболевания почек – у 2 (14,3%) и 8 (14,03%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3 (21,4%) и 9 (15,8%), частые ОРВИ в анамнезе – у 4 (28,6%) и 14 (24,6%) женщин соответственно. (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Частота экстрагенитальных заболеваний у женщин II основной группы и группы Б

Соматическая патология	Группа Б (n=14)	II основная группа (n=57)	Хи-критерий с поправкой Йейтса	Уровень значимости
Анемия	10 (71,4%)	40 (70,2%)	0,055	0,815
Йоддефицитные состояния	2 (14,3%)	9 (15,8%)	0,074	0,785
Заболевания почек	2 (14,3%)	8 (14,03%)	0,164	0,686
Заболевания ЖКТ	3 (21,4%)	9 (15,8%)	0,011	0,916
Частые ОРВИ в анамнезе	4 (28,6%)	14 (24,6%)	0,001	0,974

Сравнение частоты ЭГЗ у женщин группы Б и II основной группы не выявило статистически значимых различий между показателями в этих группах (таблица 4.4), что определяет возможность проведения сравнительного анализа между этими группами.

Среди женщин с ожирением 11 (18,03%) пациенток отметили в анамнезе гинекологические заболевания, среди женщин группы А – 3 (18,8%), что не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$). Среди женщин с дефицитом массы тела 8 (14,04%) имели в анамнезе гинекологическую патологию, что статистически значимо не отличалось с группой женщин Б (14,3% - 2 женщины).

Сравнением частоты женщин с различным паритетом в I основной группе и группе А, а также в II основной группе и в группе Б не

установлено статистически значимых различий в частоте первородящих, повторнородящих и многорожавших.

Таблица 4.5. Частота женщин с различным паритетом в сравниваемых группах женщин

Группа	Первородящие	Повторнородящие	Многорожавшие
I основная (n=61)	13 (21,3%)	32 (52,4%)	16 (26,3%)
A (n=16)	4 (25%)	9 (56,3%)	3 (18,8%)
P₁	p>0,05	p>0,05	p>0,05
II основная (n=57)	22 (38,6%),	35 (61,4%),	0
Б (n=14)	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0
P₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таким образом, сравниваемые группы женщины с ожирением, не прошедшие комплексную профилактику плацентарной недостаточности (I основная группа) и женщины с ожирением, прошедшие профилактику (группа А), а также женщины с дефицитом массы тела без профилактики (II основная группа) и женщины с дефицитом массы тела с профилактикой (группа Б) были сопоставимы по таким характеристикам, как возраст, паритет, анамнез, экстрагенитальная патология. Проведенный анализ позволил сравнить эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности беременных с ожирением и беременных с дефицитом массы тела.

4.3. Эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и женщин с дефицитом массы тела

Для выяснения эффективности комплексной профилактики плацентарной недостаточности проведен анализ частоты осложнений беременности, плацентарной недостаточности, акушерских и перинатальных исходов у женщин с ожирением, которым была проведена профилактика, и у женщин I основной группы без профилактики. Также проведен сравнительный анализ особенностей течения беременности, акушерских и перинатальных исходов у женщин с дефицитом массы тела в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности (таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Частота осложнений беременности у женщин с ожирением в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности

Осложнение	Группа А (n=16)	I основная группа (n=61)	Значение хи- квадрат	Уровень значимости
Угроза прерывания беременности	2-12,5%	27-44,3%	4,178	0,04*
Многоводие	1-6,3%	6-9,8%	0,294	0,588
Маловодие	0-0%	5-8,2%	1,068	0,302
Преэклампсия	1-6,3%	13-21,3%	1,270	0,260
Нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод»	3-18,8%	30-49,2%	4,503	0,034*
СЗРП	0-0%	10-16,4%	1,938	0,164

*Примечание: * – $p < 0,05$ - статистически значимое различие между показателями сравниваемых групп*

У женщин с ожирением, прошедших профилактику плацентарной недостаточности, статистически значимо снижалась частота угрозы прерывания беременности, нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод», по сравнению с аналогичными показателями в группе женщин с ожирением, не прошедших профилактику плацентарной недостаточности. Необходимо отметить, что частота преэклампсии, несмотря на проведенную профилактику, статистически значимо не снизилась, однако 1 случай преэклампсии у женщин группы А был отнесен к преэклампсии средней степени тяжести, а из 13 случаев преэклампсии в основной группе женщин 8 случаев этой патологии соответствовали тяжелой степени (таблица 4.7).

Таблица 4.7. – Сравнение частоты осложнений беременности у женщин с дефицитом массы тела в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности

Осложнение	Группа Б (n=14)	II основная группа (n=57)	Значение хи-квадрат	Уровень значимости
Угроза прерывания беременности	2-14,3%	28-49,1%	4,254	0,040*
Многоводие	1-7,1%	5-8,8%	0,115	0,734
Маловодие	1-7,1%	4-7,02%	0,321	0,572
Преэклампсия	2-14,3%	10-17,5%	0,011	0,916
Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод	3-21,4%	31-54,4%	3,660	0,050*
СЗРП	1-7,1%	11-19,2%	0,475	0,491

*Примечание: * – $p < 0,05$ - статистически значимое различие между показателями сравниваемых групп*

Сравнение частоты осложнений беременности у женщин с дефицитом массы тела, прошедших профилактику плацентарной недостаточности и не проходивших профилактическое лечение, показало отсутствие статистически значимых различий в частоте многоводия, маловодия, СЗРП, преэклампсии. Установлены статистически значимые различия частоты угрозы прерывания беременности и нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» в этих группах женщин.

Проведенный корреляционный анализ влияния профилактики плацентарной недостаточности на частоту осложнений беременности представлен в таблице 4.8.

Таблица 4.8. – Зависимость частоты осложнений у женщин с ожирением и дефицитом массы тела от проведенной комплексной профилактики

Осложнение	Ожирение		Дефицит массы тела	
	нормированное значение коэффициента Пирсона	сила связи	нормированное значение коэффициента Пирсона	сила связи
Угроза прерывания беременности	0,363	Средняя	0,382	Средняя
Многоводие	0,189	Слабая	0,033	Нет
Маловодие	0,208	Средняя	0,003	Нет
Преэклампсия	0,242	Средняя	0,359	Средняя
Нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод»	0,383	Средняя	0,366	Средняя
СЗРП	0,207	Средняя	0,181	Средняя

Как видно из представленных в таблице данных, комплексная профилактика плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и у женщин с дефицитом массы тела имеет обратную корреляционную зависимость с частотой таких осложнений беременности, как угроза прерывания беременности, преэклампсия, нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод». Полученные результаты подтверждают, что профилактика плацентарной недостаточности способствует снижению частоты несостоятельности плаценты, а это в свою очередь снижает частоту тех осложнений беременности, которые имеют общность патогенеза с плацентарной недостаточностью.

Средние значения уголнезависимых показателей доплерометрии пациенток, получивших профилактику плацентарной недостаточности в сравнении с пациентками, не получавшими профилактику плацентарной недостаточности, представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Средние показатели параметров доплерометрии в маточных артериях, артерии пуповины у беременных женщин с повышенной массой тела и дефицитом массы тела в зависимости от проведенной профилактики

Группа	I основная + II основная (n=118)			A+B (n=30)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Среднее значение в маточных артериях	2,25±0,12	0,75±0,07	0,58±0,02	1,88±0,02*	0,63±0,03	0,50±0,03*
В артериях пуповины	3,66±0,27	1,44±0,05	0,84±0,03	2,20±0,13*	1,39±0,04	0,76±0,02*

*Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отличие относительно значений в контрольной группе*

Установлено статистически значимое снижение средних значений СДО в маточных артериях и артерии пуповины, а также показателей ИР в артерии пуповины у женщин, получивших профилактику плацентарной недостаточности, по сравнению с соответствующими показателями женщин, которым профилактика не проводилась. Все остальные уголнезависимые параметры доплерометрии имели тенденцию к снижению в результате проведенной профилактики, однако статистически значимых различий не выявлено.

Среди 118 женщин с высоким и низким ИМТ, не получавших профилактику плацентарной недостаточности, гемодинамические расстройства в комплексе «мать-плацента-плод» были отмечены в 61 (51,7±4,6%) случае, тогда как среди 30 женщин, у которых проводилась профилактика нарушений функции плаценты, случаи гемодинамических расстройств в комплексе «мать-плацента-плод» были отмечены в 6 (20±7,3%) случаях, что было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в основной и контрольной группах.

На рисунке 4.1. представлено число женщин в исследуемых группах в зависимости от степени тяжести гемодинамических расстройств со стороны маточно-плодово-плацентарного кровообращения.

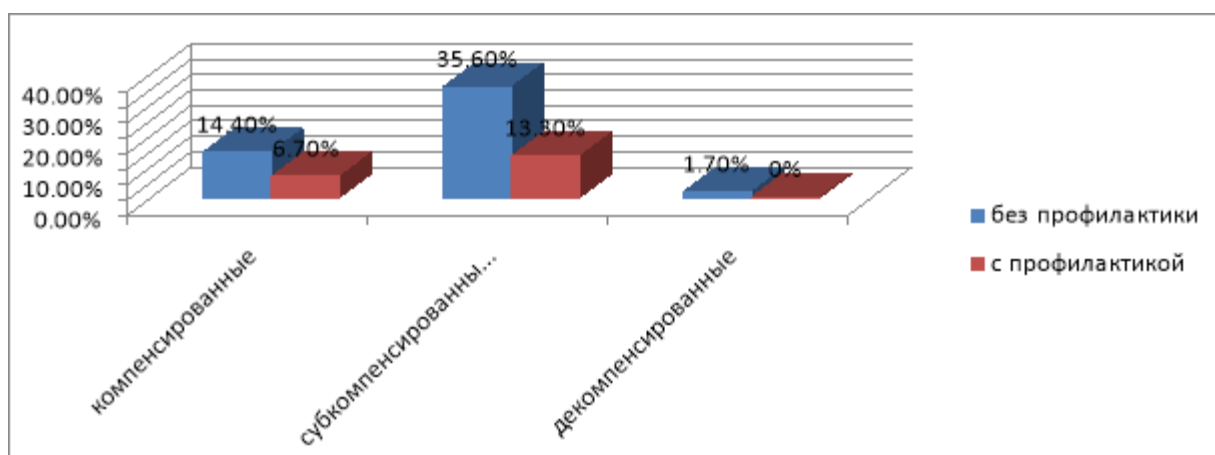


Рисунок 4.1. – Частота различных форм плацентарной недостаточности у женщин с избыточной и низкой массой тела в зависимости от проведенной профилактики

Как видно, в группе женщин с применением комплекса мероприятий по профилактике нарушений функции плаценты компенсированные формы данной патологии были отмечены только в 2 случаях, тогда как в группе беременных, не получавших этой профилактики, компенсированные формы данной патологии наблюдались в 17 случаях. Субкомпенсированные формы нарушений функции плаценты у беременных в данных группах были отмечены соответственно в 4 и 42 случаях. Стоит отметить отсутствие случаев наблюдения декомпенсированных форм плацентарной недостаточности после проведения комплексной профилактики.

Среди женщин, получивших профилактику плацентарной недостаточности, срочные роды зарегистрированы у 27 (90%) человек, преждевременные роды - у 2 (6,7%), запоздалые – у 1 (3,3%) (рисунок 4.2)

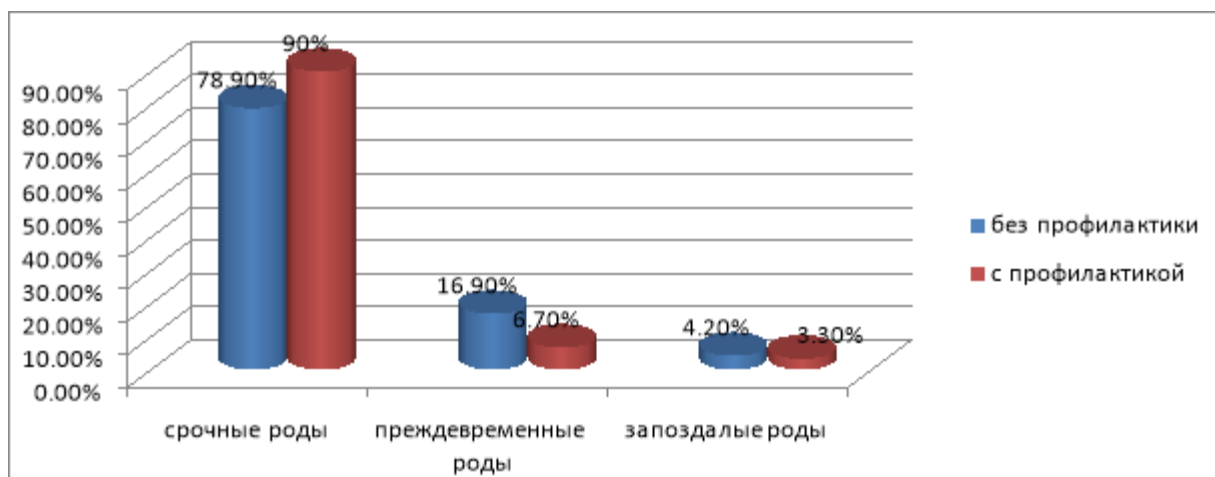


Рисунок 4.2. – Удельный вес женщин с различными сроками родов в зависимости от проведенной профилактики

Среди женщин с ожирением и дефицитом массы тела срочные роды произошли у 93 (78,8%), преждевременные роды – у 20 (16,9%), запоздалые роды - у 5(4,2%). Как видно из рисунка, частота срочных родов на 11,1% была больше, а преждевременных родов – на 10,2% меньше у женщин, получивших профилактику плацентарной недостаточности, по сравнению с соответствующими показателями у женщин, не получивших профилактику плацентарной недостаточности.

Однако статистически значимых различий при сравнении удельного веса срочных родов, преждевременных родов и запоздалых родов у женщин с профилактикой и без профилактики не установлено (таблица 4.10.)

Таблица 4.10. – Сравнение удельного веса родов в различные сроки беременности в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности

Роды	Группа I основная + II основная (n=118)	Группа А+Б (n=30)	Хи- квадрат (Йейтс)	P
Срочные	93	27	1,290	>0,05
Преждевременные	20	2	1,268	>0,05
Запоздалые	5	1	0,087	>0,05

Среди 118 женщин с ожирением и дефицитом массы тела кесарево сечение произведено в 11 случаях, что составило в процентах 9,3%. Среди женщин, которым была проведена профилактика плацентарной недостаточности, операций кесарева сечения не было. Показания к операции кесарево сечение у женщин, не получавших профилактику плацентарной недостаточности, представлены на рисунке 4.3, из которого видно, что в 3 случаях показанием послужила преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 3 случаях – дистресс плода, в 4 случаях - осложнение в виду тяжелой преэклампсии, в 1 случае - поперечное положение плода.

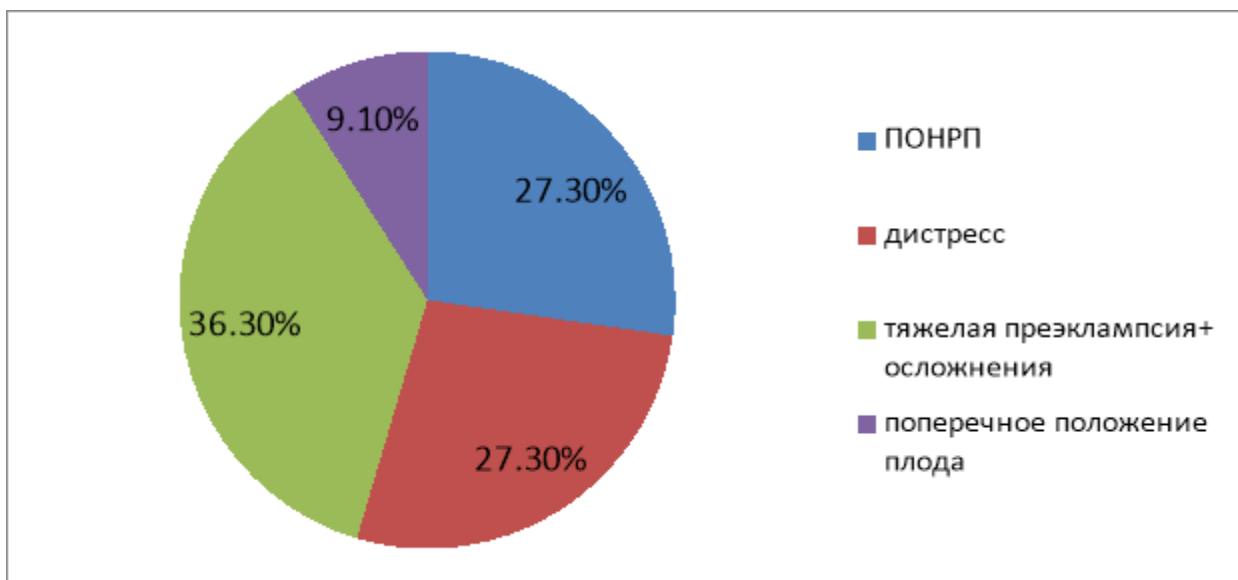


Рисунок 4.3. – Удельный вес показаний к проведению кесарева сечения в группе женщин без проведения комплекса мер по профилактике нарушений функции плаценты

Применение комплекса мер по профилактике нарушений функции плаценты у женщин с избыточной и низкой массой тела способствует сокращению числа случаев развития осложнений во время беременности, так как они улучшают состояние кровообращения в системе «мать-плацента-плод». Показания к проведению кесарева сечения у женщин, не получивших профилактики плацентарной недостаточности, и отсутствие случаев кесаревых сечений у женщин, получивших профилактическое лечение плацентарной недостаточности, вновь подтверждают эффективность данного способа лечения и профилактики.

Частота осложнений в родах в зависимости от проведенной профилактики плацентарной недостаточности представлены в таблице 4.11. Показана тенденция снижения частоты таких осложнений родов, как аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, родового травматизма, дистресса плода, а также осложнений послеродового периода – кровотечений и гнойно-септических осложнений в результате проведения комплексной профилактики плацентарной недостаточности.

Таблица 4.11. - Частота осложнений родов и послеродового периода у обследованных женщин

Осложнение родов	I основная + II основная (n=107)	A+B (n=30)	Хи- квадрат (Йейтс)	P
Аномалии родовой деятельности	16 (15%)	1 (3,3%)	1,940	0,164
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3 (2,8%)	0 (%)	0,049	0,825
Кровотечения в последовом и послеродовом периодах	10 (9,3%)	1 (3,3%)	0,477	0,490
Травматизм в родах	12 (11,2%)	3 (9,9%)	0,020	0,887
Дистресс плода	6 (5,6%)	1 (3,3%)	0,001	0,976
Вакуум-экстракция плода	3 (2,8%)	1 (3,3%)	0,213	0,645
Послеродовые гнойно-септические осложнения	7 (6,5%)	0	0,939	0,333

Однако статистически значимых различий частоты осложнений в родах и послеродовом периоде у женщин, получивших и не получивших профилактическое лечение, не установлено.

Среднее значение оценочных баллов новорожденных по шкале Апгар на первой минуте после родов, родившихся у женщин с избыточной массой тела и ожирением, не получавших профилактическое лечение,

составило $6,1 \pm 0,2$ баллов, у женщин, получивших профилактическое лечение – $7,6 \pm 0,4$ балла, что имело статистически значимые различие, ($p < 0,05$; $t = 3,3$). Распределение новорожденных женщин с ожирением и дефицитом массы тела по шкале Апгар на 1-й минуте после родов в зависимости от проведенной комплексной профилактики представлено в таблице 4.12.

Таблица 4.12. – Распределение новорожденных по оценочным баллам шкалы Апгар женщин с ожирением и дефицитом массы тела в зависимости от проведенной комплексной профилактики плацентарной недостаточности

Оценка по шкале Апгар	Группа I основная+ II основная (n=118)	Группа А+Б (n=30)	Хи-квадрат (Йейтс)	P
9 баллов	5	5	4,058	<0,05
8 баллов	12	20	41,779	<0,001
7 баллов	73	4	20,669	<0,001
6 баллов	25	1	4,104	<0,05
4 балла	3	0	0,026	>0,05
3 балла	1	0	0,551	>0,05

Примечание: p_1 – отличия показателей у женщин с профилактикой от соответствующих показателей у женщин без профилактики

В результате проведенной комплексной профилактики плацентарной недостаточности женщины с ожирением и дефицитом массы тела статистически значимо ($p < 0,05$; $p < 0,001$) чаще рожали детей с оценкой по шкале Апгар 9 и 8 баллов и статистически значимо реже ($p < 0,001$; $p < 0,05$;) – детей с оценкой по шкале Апгар 7 и 6 баллов. У женщин, прошедших

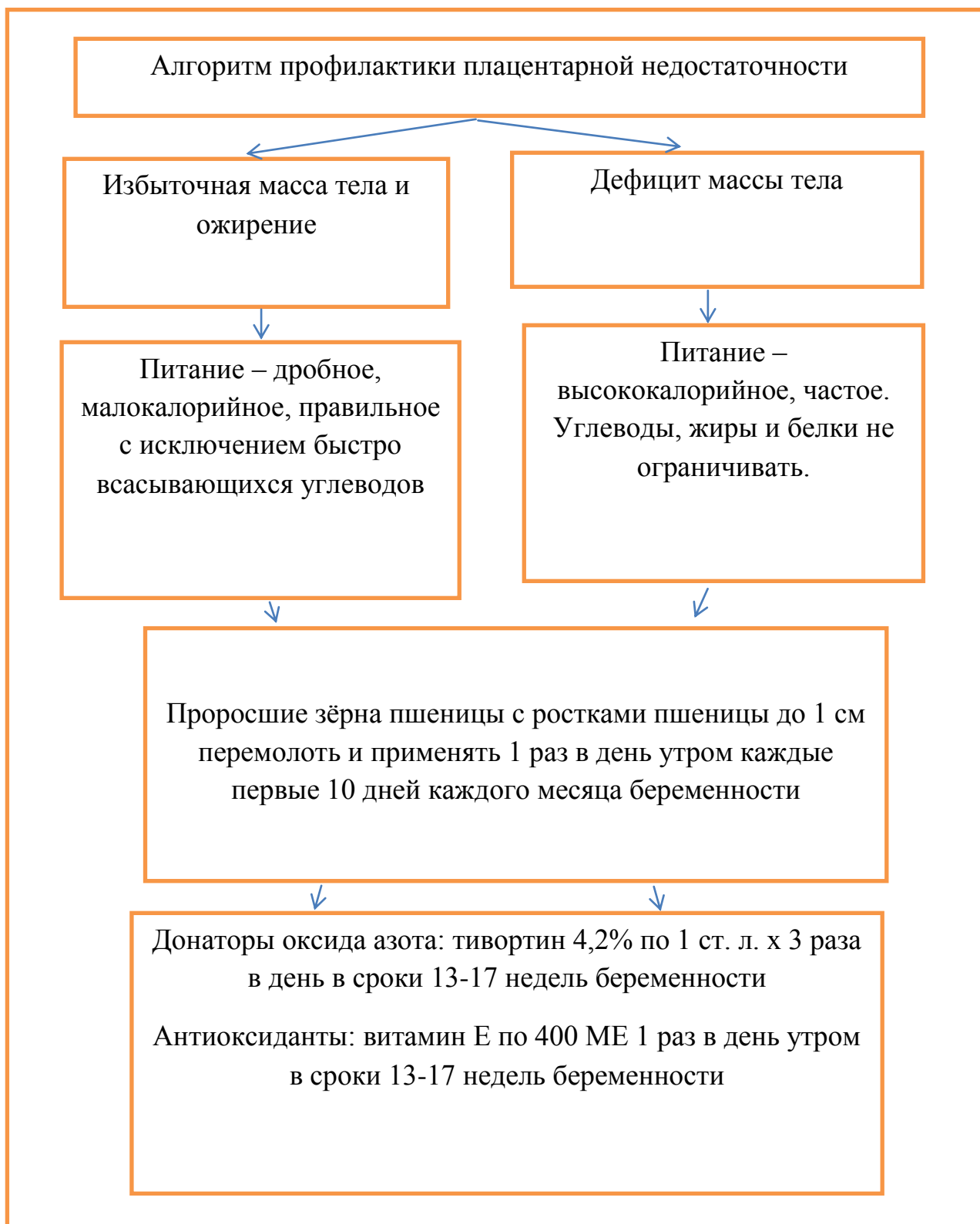
профилактическое лечение, новорожденных, родившихся в асфиксии тяжелой степени, не зарегистрировано.

Среди новорожденных у женщин, не прошедших профилактического лечения плацентарной недостаточности зарегистрировано 5 случаев ранней неонатальной смертности. Среди новорожденных у женщин, прошедших комплексное профилактическое лечение плацентарной недостаточности, случаев ранней неонатальной смертности не было.

Таким образом, полученные нами результаты оценки эффективности профилактики плацентарной недостаточности показали, что комплексный подход, включающий диету (для женщин с ожирением - мало калорийную с исключением быстро всасывающихся углеводов и дробное питание; для женщин с дефицитом массы тела – высоко калорийная), включение приема в пищу проросших зёрен пшеницы, а также применение донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами в период беременности, когда происходит активный ангиогенез, способствует улучшению акушерских и перинатальных исходов. Доказано снижение частоты и степени выраженности плацентарной недостаточности, снижение частоты таких осложнений беременности, как угроза прерывания, преэклампсии, нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод». Также улучшаются акушерские исходы, что доказывает отсутствие случаев кесаревых сечений у женщин, получивших профилактическое лечение плацентарной недостаточности, и тенденция снижения частоты таких осложнений родов, как аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, родового травматизма, дистресса плода и осложнений послеродового периода – кровотечений и гнойно-септических осложнений. Соответственно улучшались и перинатальные исходы, что доказано отсутствием случаев рождения детей в асфиксии тяжелой степени и случаев ранней неонатальной смертности.

Важным моментом является начало проведения профилактики с самых ранних сроков беременности, когда необходимо провести консультирование

по питанию и диете беременным женщинам, применение донаторов оксида азота нами рекомендовано в сроки 13-17 недель беременности.



Обзор результатов исследования

Состояние здоровья будущей матери является определяющим фактором здоровья плода и новорожденного. В настоящее время в Республике Таджикистан цифры перинатальной заболеваемости и смертности вызывают озабоченность на всех уровнях здравоохранения, оказывающих перинатальную помощь матерям и детям. Одной из лидирующих причин в структуре причин перинатальной смертности является плацентарная недостаточность, способствующая развитию синдрома задержки развития плода. В связи с этим исследование проблемы влияния экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности, сопряженных с дисфункцией эндотелия, которая в патогенезе плацентарной недостаточности играет самую важную роль, является весьма актуальным направлением научных исследований. Изучение особенностей патогенеза развития плацентарной недостаточности при различных ЭГЗ и осложнениях беременности позволило определить наиболее приемлемые её способы прогнозирования и профилактики, диагностики и лечения, что способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности [8, 9, 21, 27, 46, 49].

Ожирение является глобальной пандемии 21 века. Уровень ожирения среди женщин детородного возраста в настоящее время составляет 29%, а частота развития данного состояния зависит от экономического уровня развития страны. Ожирение так же зависит от демографических факторов, таких как возраст, раса, социально-экономический статус страны. Частота избыточной массы тела среди беременных Западной Европы и США колеблется от 6% до 28%, в России – 25%. За последние 10 лет ожирение среди беременных регистрируется от 15 % до 38% [35, 49, 60].

Нарушение инвазии трофобласта и неполноценный ангиогенез плацентарных сосудов являются причиной первичной плацентарной недостаточности, ранней преэклампсии. Изучение особенностей течения беременности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела показало, что при всех изученных нами заболеваниях беременность протекает с

осложнениями, частота которых превышает частоту их в общей популяции беременных [11, 12, 38, 39, 47, 76].

Женщины с избыточным весом и ожирением подвергаются большему риску неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья, по сравнению с женщинами с нормальным весом. Возрастает частота таких осложнений беременности, как диабет, преэклампсия, ввиду чего имеют риск неблагоприятных исходов беременности, в том числе рождение детей с СЗРП. Исходы беременностей у женщин с ожирением были хуже, чем у женщин с нормальной массой тела. У женщин с ожирением без осложнений беременности чаще выявлены нарушения плацентарного кровотока, чем у женщин с нормальным весом, что позволяет предположить наличие фоновой ПН при ожирении у матери [84, 87, 91].

Актуальным видится изучение вопросов влияния индекса массы тела на течение беременности, родов, акушерские и перинатальные исходы. Проблема подбора препаратов для лечения и профилактики плацентарной недостаточности- весьма актуальное направление научных исследований. В последние годы большое внимание уделяется изучению возможностей использования донаторов оксида азота [2, 14, 61].

В литературе ведутся споры о целесообразности терапии уже развившейся плацентарной недостаточности. Прежними исследованиями в акушерском отделе ТНИИАГ и П показана целесообразность терапии плацентарной недостаточности донаторами оксида азота на ранних стадиях плацентарной недостаточности и отсутствие эффекта от лечения при субкомпенсированной и декомпенсированной ее формах. Существующие единичные исследования, посвященные профилактике плацентарной недостаточности, определяют актуальность проведения исследования, посвященного прогнозированию и профилактике этого состояния у женщин с ожирением и дефицитом массы тела.

Выбор препаратов для профилактики плацентарной недостаточности изучался в акушерском отделе и показано, что наиболее приемлемым

является донатор оксида азота. Также определено, что применение в пищу цельного зерна снижает прибавку массы тела, риск диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Изучены нейропротективное и антиоксидантное действие пророщенного коричневого риса. В связи с этим возрастает интерес повышения питательных и биоактивных свойств путем применения процессов проращивания, что является естественным диетическим методом для коррекции болезней, связанных с образом жизни, к которым относятся ожирение и дефицит массы тела. Исследования по эффективности профилактики плацентарной недостаточности у женщин с аномальным индексом массы тела остаются весьма актуальным направлением исследований [58, 71, 72, 134].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей развития плацентарной недостаточности у беременных в зависимости от массы тела для оптимизации прогнозирования и профилактики плацентарной недостаточности.

Для достижения поставленной цели сформулированы задачи исследования, последовательное решение которых описано в настоящей части диссертации. Выполнение задач было возможным лишь при тщательном подборе материала исследования. Материалом исследования явились беременные женщины, которые были распределены в зависимости от индекса массы тела на 3 группы: женщины с нормальным индексом массы тела, женщины с избыточной массой тела и ожирением и женщины с дефицитом массы тела.

При формировании групп четко учитывались критерии включения и исключения из групп. Учитывая, что ожирение является фактором риска развития диабета, для исключения сахарного диабета женщинам с ожирением был проведен тест на толерантность к глюкозе. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе исследования проведено обследование женщин с ожирением (61 женщина) и дефицитом массы тела (57 женщин). Изучена клиничко-социальная характеристика, особенности

течения беременности, родов, послеродового периода, установлена значимость факторов риска развития плацентарной недостаточности, особенности развития плацентарной недостаточности и функционирования плаценты в зависимости от массы тела женщины.

На втором этапе исследования оценивались результаты проведения мер по предупреждению развития плацентарной недостаточности среди женщин с различными показателями ИМТ. Проведен анализ эффективности профилактики плацентарной недостаточности с учетом дифференцированных подходов. Женщинам с ожирением профилактика плацентарной недостаточности предусматривала использование донаторов оксида азота в период ангиогенеза, дробное, сбалансированное питание и включение в диету пророщенного зерна. Женщинам с дефицитом массы тела профилактика включала также питание с учетом высокой калорийности и назначение донаторов оксида азота. Эффективность профилактики плацентарной недостаточности оценивалась по результатам сравнительного анализа частоты и степени выраженности нарушений кровотока в системе «мать–плацента-плод» и перинатальных исходов в зависимости от того проводилась или не проводилась профилактика.

При проведении исследования использованы современные методы диагностики – такие как иммуноферментный метод определения уровней гормонов фето-плацентарного комплекса в сыворотке крови, ультразвуковое исследование – доплерометрия маточных сосудов, артерии пуповины. Все полученные данные тщательно проанализированы с применением современных методов медицинской статистики.

Анализ возрастных характеристик показал наличие статистически значимых различий между I основной и II основной группами по количеству наблюдаемых женщин в возрасте 18-22 года ($8,1 \pm 3,5\%$ и $35,1 \pm 6,3\%$ соответственно) и количеству женщин в возрасте 28-32 года ($52,5 \pm 6,4\%$ и $26,3 \pm 5,8\%$ соответственно). Социальный статус у большинства женщин из основной и сравнительной групп являлся низким. Частота

сопутствующей экстрагенитальной патологии у женщин во всех наблюдаемых группах была сопоставимой без статистически значимых различий. По частоте перенесенной в анамнезе гинекологической патологии I и II основные группы женщин также были сопоставимы между собой. Многорожавшие чаще встречались среди женщин с ожирением. Частота случаев развития во время беременности таких осложнений, как угроза прерывания беременности, преэклампсия и гемодинамические расстройства в системе «мать-плацента-плод» в I основной и II основной группах наблюдаемых женщин была выше, чем у женщин с нормальным индексом массы тела.

Существуют многочисленные факторы, воздействующие на формирование и функционирование плаценты. Среди факторов риска развития плацентарной недостаточности выделены избыточная масса тела или ее дефицит [41]. Согласно нашим исследованиям, как ожирение, так и дефицит массы тела являются факторами риска плацентарной недостаточности. При этом риск развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у женщин с дефицитом массы тела выше, чем у женщин с ожирением. Однако при избыточной массе тела и ожирении степень риска возрастает по мере увеличения степени ожирения.

Проведенный корреляционный анализ зависимости частоты осложнений беременности от индекса массы тела беременных женщин показал существование связи между частотой угрозы прерывания беременности, преэклампсии, нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» и СЗРП и массой тела беременных как в группе с избыточной массой тела, так и в группе женщин с дефицитом массы тела. Изучение влияния индекса массы тела женщин на риск осложнений беременности показало, что масса плаценты увеличивается с увеличением ИМТ и соответственно, у женщин с дефицитом массы тела растет частота задержки развития плода. В то же время, показатель эффективности плаценты (отношение массы плода к массе плаценты) у женщин с

избыточной массой тела был статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным ИМТ. Данный показатель в нижнем и верхнем центилях был связан с повышенным риском низкой массы тела новорожденного [140].

Избыточный вес, ожирение и чрезмерная прибавка массы тела при беременности были связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности – увеличивалась частота кесарева сечения, преждевременных родов, крупных плодов и синдрома задержки развития плода [41]. Другими исследователями показано, что возрастал риск преждевременных родов при дефиците массы тела, так и при недостаточной прибавке массы тела за период беременности [41, 57, 144].

Согласно полученным нами данным, удельный вес преждевременных родов у женщин с ожирением (16,4%) и дефицитом массы тела (17,5%) имел тенденцию к повышению, по сравнению с аналогичным показателем у женщин с нормальным индексом массы тела (3,3%). В нашем исследовании частота кесаревых сечений у женщин с ожирением превышала в 2,5 раза этот же показатель у женщин с дефицитом массы тела. Статистически значимых различий частоты осложнений родов при ведении через естественные родовые пути у женщин I основной группы и II основной группы не установлено.

Показано, что ожирение и дефицит массы тела у матери чаще ассоциировались с повышением риска макросомии, малой массы тела, мертворождаемости, ранней неонатальной заболеваемости, что увеличивало случаи госпитализации в отделение интенсивной терапии [39]. Согласно полученным нами данным, новорожденные без асфиксии реже рождаются у женщин с ожирением и дефицитом массы тела по сравнению с группой женщин с нормальной массой тела. Таким образом, как избыточная масса тела, так и дефицит массы тела являются неблагоприятными факторами, способствующими развитию осложнений беременности и неудовлетворительных условий пренатального развития плода. Принимая во внимание, что у женщин с избыточной массой тела также присутствовал и

другой фактор – многорождение, можно предположить, что дефицит массы тела в большей степени ухудшает течение беременности и воздействие на развитие и функционирование плаценты, чем ожирение.

Плацентарные гормоны, роль которых состоит в поддержании беременности за счет аутокринных и паракринных эффектов, секретируются синцитиотрофобластом. Регулирование децидуализации, развития плаценты, ангиогенеза, рецептивности эндометрия, имплантации эмбриона, иммунотолерантности и развития плода обеспечиваются за счет достаточного уровня этих гормонов. Поэтому уровень плацентарных гормонов является прогностическим показателем многих осложнений беременности [52].

ПЛГ – белковый гормон, оказывающий влияние на изменения углеводного и жирового обмена беременных, что обеспечивает адекватное питание плода. В этом смысле беременность можно считать состоянием инсулинорезистентности. В плаценте вырабатывается релаксин, ослабляющий тонус матки, функцией которого является обеспечение благоприятных внутриматочных условий развития плода [32].

Стероидные гормоны, синтез которых зависит от плаценты, поддерживают рост плода за счет адаптации организма матери к беременности. Гормоны плаценты, вырабатываемые в основном синцитиотрофобластом, важны для установления и поддержания беременности, децидуализации, развития плаценты, ангиогенеза, рецептивности эндометрия, имплантации эмбриона, иммунотолерантности и развития плода. Изменения уровней этих гормонов связаны с хромосомными аномалиями или преэклампсией.

Известна роль эстриола в поддержании беременности и биологическая активность метаболитов эстрогенов [52, 55, 67]. Прогестерон – важный гормон для сохранения беременности. Доказано, что прогестерон влияет на настроение матери и на материнский инстинкт. Снижение уровня прогестерона на ранних сроках беременности влияет на формирование

сосудистой внутриплацентарной сети [32]. Нами изучена гормональная функция плаценты в зависимости от индекса массы тела женщин и показано, что изменения уровней гормонов фето-плацентарного комплекса у женщин с ожирением и дефицитом массы тела имеет однонаправленный характер – средние значения плацентарного лактогена, прогестерона, эстрадиола и эстриола снижаются, по сравнению с такими же показателями у женщин с нормальным индексом массы тела. При этом уровень эстрадиола в большей степени снижается, при недостаточности массы тела. Полученные нами данные свидетельствуют о нарушении гормональной функции плаценты как у женщин с ожирением, так и у женщин с дефицитом массы тела.

Связь выявленных изменений гормональной функции плаценты с повышенной частотой осложнений беременности свидетельствует об общности патогенеза развития угрозы прерывания беременности и преэклампсии с нарушениями гормональной функции плаценты. Кроме того, при ожирении способствующими факторами развития гормональной плацентарной недостаточности могут быть несостоятельный эндометрий из-за метаболических нарушений и эндокринопатий.

При дефиците массы тела у беременных женщин имеют место неблагоприятные условия пренатального развития плода за счет развития плацентарной недостаточности более выраженных степеней тяжести, чем при ожирении. По-видимому, дефицит массы тела способствует неблагоприятному влиянию на эндометрий и ранние процессы формирования плаценты, процессы апоптоза и ангиогенеза, что в последующем способствует развитию первичной плацентарной недостаточности, проявляющейся более выраженной гормональной недостаточностью плаценты и плода.

Кровоток в системе «мать-плацента- плод» определяет сила кровотока, которая зависит от степени развития сосудистой системы плаценты [80]. Регуляция фето-плацентарного кровотока зависит от напряжения сдвига жидкости, который адаптирует кровоток для обеспечения циркуляторных и

метаболических потребностей плода. Именно нарушение адаптации сосудов, которая обеспечивает взаимодействие между фето-плацентарным и материнским кровообращением, и приводит к задержке развития плода. Расширение сосудов для адекватного кровообращения происходит за счет высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов. При эндотелиальной дисфункции развивается гипоксия и механизм напряжения сдвига жидкости перестает нормально работать, процессы адаптации плацентарных сосудов нарушаются [70].

Изучение показателей доплерографии сосудов плаценты и маточных артерий в первом триместре беременности может быть использовано в качестве прогностических маркеров развития плацентарной недостаточности и преэклампсии в более поздние сроки беременности [117]. Допплерометрия позволяет оценивать внутривагитальный кровоток, как и функциональные структуры плаценты. Снижение количества функциональных единиц плаценты, снижение индекса васкуляризации могут быть связаны с СЗРП [34, 59, 133].

Нами изучена гемодинамическая функция плаценты в зависимости от индекса массы тела беременной женщины. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение частоты нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» женщин с избыточной массой тела и женщин с дефицитом массы тела, по сравнению с соответствующим показателем женщин с нормальной массой тела. При этом, у всех женщин с нормальным индексом массы тела участок нарушений ограничивался маточными артериями, у каждой 2-й женщины с избыточной массой тела и дефицитом массы тела нарушения кровотока преобладали в артерии пуповины. Сочетанные нарушения кровотока, выявляемые в маточных артериях и артерии пуповины у женщин I основной группы и II основной группы, диагностированы у каждой 4-й женщины.

Установлены статистически значимые различия средних значений систоло-диастолического отношения у женщин с ожирением и средних

значений всех уголнезависимых параметров у женщин с дефицитом массы тела при сравнении с женщинами с нормальной массой тела, что определяет дефицит массы тела беременной женщины более неблагоприятным фактором, способствующим нарушению кровотока в системе «мать-плацента-плод». Степень нарушений кровотока в большей степени выражена у женщин с дефицитом массы тела, чем у женщин с ожирением. Среди женщин с дефицитом массы тела более тяжелые степени нарушений кровотока встречались чаще, чем среди женщин с ожирением. Выявлена статистически значимая зависимость частоты выраженных нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод от индекса массы тела беременной женщины. При ожирении способствующими факторами развития плацентарной недостаточности могут быть несостоятельный эндометрий из-за метаболических нарушений и эндокринопатий, а также такого осложнения беременности, как преэклампсия. При дефиците массы тела у беременных женщин имеют место неблагоприятные условия пренатального развития плода за счет развития плацентарной недостаточности более выраженных степеней тяжести, чем при ожирении.

Дефицит массы тела может способствовать неблагоприятному влиянию на эндометрий и ранние процессы формирования плаценты, процессы апоптоза и ангиогенеза, в последующем развивается первичная плацентарная недостаточность субкомпенсированной и декомпенсированной форм СЗРП. Среди женщин с дефицитом массы тела более тяжелые степени нарушений кровотока встречались чаще, чем среди женщин с ожирением. Полученные нами данные объясняют тенденцию повышения частоты СЗРП у женщин с дефицитом массы тела, по сравнению с аналогичным показателем у женщин с ожирением.

Профилактика плацентарной недостаточности у женщин с факторами риска ее развития, к которым относятся ожирение и дефицит массы тела, должна предусматривать прежде всего коррекцию патологического индекса массы тела беременных женщин. При избыточной массе тела большое

значение имеет обеспечение правильного низкокалорийного питания, у женщин с дефицитом массы тела – высококалорийного питания. Разработка новых лечебных средств для беременной женщины, ее плода и плаценты должны учитывать безопасность и малую инвазивность профилактики и лечения плацентарной недостаточности [142].

В результате проведенного анализа данных литературы по применению способов нетрадиционной медицины установлено, что потребление в пищу проросших зёрен пшеницы способствует таким лечебным эффектом, как способность выводить из организма холестерин, повышать иммунитет, нормализация микрофлоры кишечника, регулировать массу. Механизм действия проросших зёрен пшеницы основан на том, что при прорастании пшеницы белки зёрен распадаются на аминокислоты, а дальше на нуклеотиды, которые способны восстанавливать изменения на генном уровне. Зерновая клетчатка адсорбирует все токсические соединения, которые присутствуют в организме, под воздействием кислот, выделяемых в желудке и кишечнике, а также щелочи, в результате чего она набухает.

Особенно рекомендуется включать проросшую пшеницу в рацион питания людям с избыточным весом, поскольку при ее приеме быстро наступает чувство насыщения. Этот продукт подходит практически всем, вне зависимости от характеристики организма и возраста человека. В проросшей пшенице содержатся витамины - E, B1, B2, B3, B6, фолиевая кислота, микроэлементы - калий, магний, цинк, железо, фосфор, кальций, растительные белки и углеводы [58, 72].

Учитывая тот факт, что в основе патогенеза нарушений функции плаценты лежит дефицит оксида азота, в данном научном исследовании женщинам с повышенными и низкими показателями ИМТ были назначены донаторы оксида азота в сочетании с антиоксидантными средствами на этапе активного ангиогенеза (что соответствует 13--17 неделям срока гестации). С этой целью мы применяли препарат тивортин 4,2 г – 100 мл в питьевой

форме. Он обладает способностью защищать клетки и регулировать жизненно важные процессы на уровне клеток.

Тивортин проявляет разнообразное воздействие, включая антигипоксическое, детоксикационное, протекторное для клеток и способствующее их восстановлению действие, а также по снижению гипоксического стресса. Путем регулирования промежуточного обмена веществ тивортин поддерживает гормональный баланс в организме. Это биологически активное соединение также играет определенную роль в сохранении и обеспечении энергии. Все эти благотворные эффекты достигаются путем повышения концентрации в крови инсулина, глюкагона, соматотропина и пролактина. Кроме того, тивортин активно участвует в процессе фибринолиза и оказывает защитное воздействие на печень, влияя на метаболические процессы в гепатоцитах. Выработка оксида азота осуществляется в эндотелиальных клетках, и тивортин функционирует как субстрат при формировании оксида азота под влиянием фермента, который усиливает активность данного процесса. По этой причине тивортин получил название "донатор оксида азота".

Тивортин способствует усилению активности гуанилатциклазы и увеличению концентрации циклического гуанинмонофосфата в сосудистом эндотелии. Он оказывает угнетающее воздействие на процессы активации и адгезии к сосудистому эндотелию лейкоцитов и тромбоцитов, а также снижает выработку белков адгезии, предотвращая тем самым формирование и разрастание атеросклеротической бляшки.

Более того, тивортин угнетает выработку эндотелина-1, который способствует нарушению эндотелиальной функции. Эндотелин-1 обладает вазоконстрикторными свойствами и оказывает стимулирующее воздействие на процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в стенках сосудов. Этот препарат также повышает функциональную активность тимуса, отвечающего за выработку Т-клеток, и регулирует уровень концентрации глюкозы в крови при физической активности. Он также

оказывает влияние на процессы образования кислоты и участвует в регуляции кислотно-основного баланса. С целью усиления эффекта тивортина мы применяли Витамин Е – антиоксидант, который способствует улучшению клеточного дыхания, выработке коллагена и белков. Он также препятствует синтезу холестерина и помогает нормализовать концентрацию липидов в крови.

Результаты проведенного нами исследования представили обоснование для выбора препарата и сроков его применения с целью профилактики плацентарной недостаточности у женщин групп риска по развитию плацентарной недостаточности. Учитывая снижение уровня оксида азота, что является ключевым фактором в развитии дисфункции эндотелия, нами обосновано применение донаторов оксида азота. Временной период проведения профилактики определен с учетом срока беременности, при котором наиболее активно происходит ангиогенез – начало второго триместра.

Профилактическое лечение получили 30 женщин, среди которых 16 – с ожирением и 14- с дефицитом массы тела. Все этим женщинам проведено консультирование и они подписали согласие на участие в исследовании. При консультировании предоставлена информация о пользе правильного питания и о механизме действия используемых препаратов.

У женщин с ожирением и дефицитом массы тела, получивших профилактику плацентарной недостаточности, статистически значимо снижалась частота угрозы прерывания беременности, по сравнению с группой женщин, не прошедших профилактику плацентарной недостаточности. Частота тяжелой преэклампсии была выше среди женщин, которым профилактика плацентарной недостаточности не проводилась. Частота угрозы прерывания беременности, преэклампсии была зависима от комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением и у женщин с дефицитом массы тела.

Частота нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у женщин, которым проведена профилактика плацентарной недостаточности, было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем у женщин, которым профилактика не проводилась. Также проведение комплексной профилактики плацентарной недостаточности снижает в 2 раза компенсированные формы и в 3 раза субкомпенсированные формы плацентарной недостаточности. Снижается частота преждевременных родов и кесаревых сечений у женщин с ожирением и дефицитом массы тела в результате проведенной профилактики плацентарной недостаточности. Полученные результаты подтверждают, что профилактика плацентарной недостаточности способствует снижению частоты несостоятельности плаценты, а это в свою очередь, снижает частоту тех осложнений беременности, которые имеют общность патогенеза с плацентарной недостаточностью.

Отмечена тенденция снижения частоты таких осложнений родов, как аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, родовой травматизм, дистресс плода и осложнений послеродового периода – кровотечений и гнойно-септических осложнений в результате проведения комплексной профилактики плацентарной недостаточности. Изучение эффективности использования предложенного нами алгоритма установило возможность улучшать акушерские исходы женщин с ожирением и дефицитом массы тела.

Результатом профилактики плацентарной недостаточности явилось статистически значимое повышение среднего оценочного балла новорожденных по шкале Апгар на первой минуте после родов и повышение частоты рождения детей без асфиксии. Полученные нами данные подтверждают улучшение перинатальных исходов в случаях использования предложенного нами алгоритма профилактики плацентарной недостаточности.

Таким образом, ведение беременности у женщин с ожирением и дефицитом массы тела, которое предусматривает обеспечение правильного питания в зависимости от индекса массы тела, включение в пищевой рацион проросших зёрен пшеницы, применение донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами в период активного ангиогенеза способствует снижению вероятности развития осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия, улучшению акушерских и перинатальных исходов.

Выводы

1. Частота таких осложнений беременности, как угроза ее прерывания, преэклампсия и нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод» как у женщин с ожирением (44,3%; 21,3%; 49,2%), так и у женщин с дефицитом массы тела (49,1%; 17,5%; 54,4%) превышает ($p < 0,05$) соответствующие показатели в группе женщин с нормальной массой тела (10%; 5%; 10%). Установлена корреляционная связь между частотой угрозы прерывания беременности (коэффициент Пирсона 0,4), преэклампсией (коэффициент Пирсона 0,3) и индексом массы тела. [3-А, 4-А].
2. Риск развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у женщин с дефицитом массы тела (RR 5,439; Д.И. – от 1,430 до 20,690) выше, чем у женщин с ожирением (RR 4,819; Д.И. от 1,289 до 18,770). При повышенной массе тела степень риска возрастает по мере увеличения индекса массы тела (35,5%; 55%; 80%). [1-А, 4-А].
3. Распределение женщин по срокам родов показало, что удельный вес срочных (78,7%; 78,9%), преждевременных (16,4%; 17,5%) и запоздалых (4,9%; 3,5%) не отличаются ($p > 0,05$) в группах обследованных женщин. Частота осложнений родов при ведении их через естественные родовые пути и частота кесарева сечения не имеют статистически значимых различий у женщин с ожирением и женщин с дефицитом массы тела. Новорожденные в асфиксии (24,6%) чаще рождаются у женщин с ожирением и дефицитом массы тела по сравнению с группой женщин с нормальной массы тела (0%). [3-А].
4. Изменения уровней гормонов фето-плацентарного комплекса у женщин с ожирением и дефицитом массы тела имеет однонаправленный характер. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) среднего уровня прогестерона в сыворотке крови женщин с ожирением ($122,5 \pm 3,1$ нг/мл) и женщин с дефицитом массы тела (

119,4±3,7 нг/мл) по сравнению с соответствующим показателем женщин контрольной группы (153,7±5,4 нг/мл). Средние значения плацентарного лактогена у женщин с дефицитом массы тела (4,27±0,24 нг/мл) (статистически значимо снижаются по сравнению с соответствующими показателями у женщин с нормальным индексом массы тела (5,57±0,19 нг/мл). Средний уровень эстрадиола и эстриола у женщин с ожирением (538,3±25,1 нг/мл; 2,8±0,2 нг/мл) и с дефицитом массы тела (679,3±15,6 нг/мл; 2,6±0,1 нг/мл) статистически значимо ($p < 0,05$) снижаются по сравнению с соответствующими показателями у женщин с нормальной массой тела (871,2±23,4 нг/мл; 2,8±0,2 нг/мл). [2-А].

5. У женщин с ожирением и дефицитом массы тела нарушения кровотока диагностируются во всех звеньях системы кровообращения между матерью и плодом. Степень нарушений кровотока в большей степени выражена у женщин с дефицитом массы тела, чем у женщин с ожирением. Среди женщин с дефицитом массы тела более тяжелые степени нарушений кровотока встречаются чаще (77,4%), чем среди женщин с ожирением (66,7%). [4-А].
6. Ведение беременности женщин с ожирением и дефицитом массы тела, которое предусматривает обеспечение правильного питания в зависимости от индекса массы тела, включение в пищевой рацион проросшей пшеницы, применение донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами в период активного ангиогенеза, способствует снижению вероятности развития осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия и улучшению перинатальных исходов. Выявлена корреляционная связь средней силы между проведенным лечением и частотой угрозы прерывания беременности (коэффициент Пирсона=0,4), преэклампсии (коэффициент Пирсона=0,2), нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока (коэффициент Пирсона=0,4), СЗРП (коэффициент Пирсона=0,2). [5-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Всем беременным женщинам при первом обращении в центры репродуктивного здоровья необходимо определять индекс массы тела.
2. При ожирении и дефиците массы тела беременных женщин необходимо проводить консультирование по правильному питанию – женщинам с ожирением диета низкокалорийная, дробное питание малыми порциями с ограничением быстро всасывающихся углеводов, женщинам с дефицитом массы тела – высококалорийное частое питание, без ограничения углеводов и белков.
3. Рекомендовать первые 10 дней каждого месяца беременности употреблять в пищу проросшую пшеницу.
4. В сроке 13-17 недель беременным с ожирением и дефицитом массы тела провести профилактическое лечение донаторами оксида азота (питьевая форма тивортина по 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды в сочетании с антиоксидантом (витамин Е 400 МЕ 1 раз в день).
5. Ожирение и дефицит массы тела являются показанием для динамического наблюдения за ростом и развитием плода - доплерометрия в сроки 26, 34 недель беременности. При диагностированном синдроме задержки развития плода – показана госпитализация в стационар 3-го уровня.

Перечень научных публикаций соискателя учёной степени
Статьи опубликованные в журналах рецензируемых и рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики
Таджикистан

1-А. Асилзода, М.М. Влияние массы тела беременных на частоту развития плацентарной недостаточности и синдром задержки развития плода [Текст] / М.Я. Камилова, М.М. Асилзода, Ф.Р. Ишан-Ходжаева, С.А. Акобирова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. - № (32). – С. 355-359.

2-А. Асилзода, М.М. Особенности гормональной функции плаценты у беременных с ожирением и дефицитом массы тела [Текст] / М.Я. Камилова, М.М. Асилзода, С.А. Акобирова // Вестник последипломного образования. – 2020. - № 10. – С. 8-11.

3-А Асилзода, М.М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных женщин с избыточной и недостаточной массой тела [Текст] / М.М. Асилзода // Симург. Охрана материнства и детства. – 2023. - № 17 (1). – С. 74-78.

4-А. Асилзода, М.М. Клинико-anamнестическая характеристика беременных женщин с избыточной и недостаточной массой тела [Текст] / М.М. Асилзода // Симург. Охрана материнства и детства. – 2023. - № 182). – С. 104-109.

Научные статьи, опубликованные в сборниках и в других научно-практических изданиях.

5-А. Асилзода, М.М. Эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением [Текст] / М.Я. Камилова, М.М. Асилзода // Материалы VII Съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан (26 ноября 2022 г.). – Душанбе, 2022. – С. 124-129.

Доклады на съездах и конференциях

1. Асилзода, М.М. Эффективность комплексной профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением [Текст] / М.М. Асилзода // Материалы VII Съезда акушеров-гинекологов РТ (с международным участием) (26 ноября 2022 г.). - Душанбе, 2022

Список литературы

1. Аксёнова А, С. Эндокринная функция плаценты [Текст] / А. С. Аксёнова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: сб. тезисов докладов LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (17-19 апр. 2017 г.) / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск: БГМУ, 2017. – С. 391.
2. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии [Текст] / Г. Т. Сухих Текст [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №3 – С. 11-15.
3. Артюнян И. В., Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе [Текст] / И. В. Артюнян, Б.Ю. Кананыхина, А. В. Макаров. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8, №1. – С. 12-18.
4. Блинецова, Е. А. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / Е. А. Блинецова, Л. К. Антонова, Н. И. Кулакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 83–88.
5. Влияние дефицита массы тела на течение беременности и родов [Текст] / Т.Г. Денисова [и др]. // Здоровоохранение Чувашии. – 2018. - №3. – с.72-82.
6. Гиндер М. В. Современное представление о плацентарной недостаточности [Текст] / М. В. Гиндер // Инновационные аспекты развития науки и техники. – 2021. – №2. - С. 107-111.
7. Доброхотова Ю. Э. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Н. Н. Луценко, О. А. Зимина // Акушерство и гинекология. – 2015. – №9. – С. 5-13.
8. Доскина, Е. В. Прегравидарная подготовка и особенности пациенток с эндокринными патологиями [Текст] / Е. В. Доскина, А. А. Саркисова // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 3. – С. 60-64.

9. Жабченко, И. А. Пути минимизации акушерских рисков у беременных с ожирением [Текст] / И. А. Жабченко, Т. Н. Коваленко, О. Р. Сюдмак // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2(28). – С. 69-75.
10. Замалеева, Р. С. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода [Текст] / Р. С. Замалеева, Л. И. Мальцева, Н. А. Черепанова // Практическая мадицинов. – 2016. – 1(93) – С. 41-44.
11. Зефирова, Т. П., Железнова М. Е. Новые аспекты плацентарной недостаточности [Текст] / Т. П. Зефирова, М. Е. Железнова // Консилиум медикум. – 2018. – Т. 20(6). – С. 46-48
12. Игнатко, А. А., Мартиросова А. Л., Карданова М. А. Исследование слоя миофибробластов, отделяющего плаценту от плацентарного ложа [Текст] / А. А. Игнатко, А. Л. Мартиросова, М. А. Карданова // Акушерство и гинекология. – 2014. – №12. – С. 71-73.
13. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности [Текст] / Н. Ю. Яковлева, [и др.] // Акушерство и гинекология. –2016. – №8. – С. 49-53.
14. Камилова, М. Я., Медицинские и социальные факторы развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в современных условиях Таджикистана [Текст] / М. Я. Камилова, Д. М. Рахматуллаева, Ф. Р. Ишан-Ходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Том LXIV(6). – С. 26-30.
15. Клинические аспекты формирования синдрома задержки развития плода [Текст] / Н. Г. Бухтуева, [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – 2. – С. 51-54.
16. Ковалёв, Е. В., Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода [Текст] / Е. В. Ковалёв, Ю. В. Занько, Н. Н. Яроцкая // Вестник ВГМУ. – 2017. – Т. 13, №5. – С. 74-80.
17. Кузьмина, Т. Е. Прегравидарная подготовка. Современные концепции [Текст] / Т. Е. Кузьмина, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // Вопросы

- гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 47-54.
18. Макарова, Е. Л., Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений [Текст] / Е. Л. Макарова, А. А. Олина, Н. А. Терехина // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т. 4 (182). – С. 188.
 19. Мартусевич, А. К., Окислительный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии [Текст]. / А. К., Мартусевич К. А. Карузин // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2 (2). – С. 5-18.
 20. Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года [Текст].
 21. Новикова, Е. В. Прегравидарная подготовка - что нового? / Е. В. Новикова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 737-741.
 22. Оразмурадов, А. А. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы [Текст] / А. А. Оразмурадов, С. В. Апресян, В. Е. Радзинский. – М, 2009. – С. 31.
 23. Особенности течения окислительно-восстановительных реакций в крови у женщин с физиологически протекающей и осложненной беременностью [Текст]. / Ю. П. Скрипниченко, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – N 8. – С. 60-66.
 24. Прокопенко. В. М. Значение глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека [Текст] / В. М. Прокопенко, Н. Г. Павлова // Акушерство и гинекология. – 2014. – №11. – С. 62-67. 74.
 25. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности [Текст] / М. М. Падруль, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №10. – С. 107-111.
 26. Радзинский, В.Е. Плацентарная недостаточность – опять загадки и предположения: информационное письмо [Текст] / В.Е. Радзинский -

- Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы. – М, 2009. – С. 32.
27. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине. Информационный бюллетень [Текст] / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Status Praesens, 2015. – 8 С.
28. Роль кисспептинов в развитии ранней и поздней преэклампсии [Текст] / Д. Н. Воднева, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 65-70
29. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей [Текст] / М.А. Толстопятова, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2009. – №1.
30. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков [Текст] / О. П. Лебедева, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №2. – С. 39-43
31. Сидорова, И. С., Обоснование современной концепции развития преэклампсии [Текст] / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 26-33.
32. Состояние внутриплацентарного кровотока на фоне дефицита содержания прогестерона [Текст] / Д. Вальски, Ю. Э. [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. С.164-167
33. Патофизиология плода и плаценты [Текст]., А.Н. Стрижаков [и др.] М.: ГЭОТАР-Медиа. – С. 2015 –176
34. Фомина, М. П. 3D-доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании синдрома задержки роста плода / М. П. Фомина // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2013. – №2 – С. 160-165.
35. Фролова, Е. Р. Частота ожирения среди беременных / Е. Р. Фролова // [электронный ресурс] Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – №5. [режим доступа.....]

36. Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia [Text] / N. Gebara [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 10 (22).
37. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review [Text] / Shunping Gui [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. - 2014. - Vol. 15(1). -P. 88-96.
38. Assessing the Risk of Having Small for Gestational Age Newborns Among Lebanese Underweight and Normal Pre-pregnancy Weight Women [Text] / R. El Rafei, [et al.] // Maternal and child health journal. – 2018. – Vol. 1 (22). – P. 130–136.
39. Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index [Text] // P. Liu [et al.] // Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2016. – Vol. 11 (17). – P. 1091–1102.
40. Association of functional polymorphisms in FAS and FAS Ligand genes promoter with pre-eclampsia [Text] / S. Salimi [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, №5. – P. 1167-1173.
41. Association of prepregnancy body mass index, rate of gestational weight gain with pregnancy outcomes in Chinese urban women / X. Wang [et al.] // Nutrition & metabolism. – 2019. – Vol. 16. – P. 54.
42. Autoimmune activation toward embryo implantation is rare in immune-privileged human endometrium. / K. Haller-Kikkatalo, [et al.] // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32(5). – P. 376-384.
43. Balsells, M. The prepregnancy underweight and miscarriage [Text] / M. Balsells, A. García-Patterson, R. Corcoy. // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2016. – Vol. 207. – P. 73–79.
44. Brosens, I. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes [Text] / I. Brosens, P.

- Puttemans, G. Benagiano. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 5 (221). – P. 437–456.
45. Burton, G. J. The placenta: a multifaceted, transient organ [Text] / G. J. Burton, Fowden A. L. // Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. – 2015. – Vol. 1663 (370). – P. 20140066.
46. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction [Text] / G. J. Burton, E. Jauniaux // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 2S (218). – P. S745–S761.
47. Burton, G. J. What is the placenta? [Text] // G. J. Burton, E. Jauniaux. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – Vol. 4, Suppl (213). –S6.e1-S6.e8.
48. Case of placental insufficiency and premature delivery in a Fontan pregnancy: physiological insights and considerations on risk stratification [Text] / M. V. Ordoñez. [et al.] // Open heart. – 2021. – Vol. 1 (8) – e001211.
49. Catalano, P. M. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child [Text] / P. M. Catalano, K. Shankar // BMJ (Clinical research ed.). – 2017. – Vol. 356. – J.1.
50. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study [Text] / T. M. MacDonald [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 3 (54). – P. 367–375.
51. Colin, P. S. Treating the dysfunctional placenta [Text] / P. S. Colin // J Endocrinol. 2017. – 234 (2). – P. 81–97.
52. Costa, M. A. The endocrine function of human placenta: an overview / [Text] M. A. Costa // Reproductive biomedicine online. – 2016. – Vol. 1 (32). – P. 14–43.

53. Costello, J. F. The Placenta - Fast, Loose, and in Control / [Text] J. F. Costello, Fisher S. J. // The New England journal of medicine. – 2021. – Vol. 1 (385). – P. 87–89.
54. Creeth, H. D. J. Placental endocrine insufficiency programs anxiety, deficits in cognition and atypical social behaviour in offspring [Text] / H. D. J. Creeth, J. H. David // Human molecular genetics. – 2021. – 30(19). – P. 1863–1880.
55. Creeth, H. D. J. The placental programming hypothesis: Placental endocrine insufficiency and the co-occurrence of low birth weight and maternal mood disorders [Text] / H. D. J. Creeth, R. M. John. // Placenta. – 2020. – Vol 98.- – P. 52–59.
56. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss/ S. K. Lee. [et al.] //Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. – Vol 70(5). – p. 398-411.
57. Increased risk of placental abruption in underweight women. [+] A.B. Deutch [et al] // American journal of perinatology. – 2010. – Vol. 3 (27). – P. 235–240.
58. Dhillon, B., A study on physicochemical, antioxidant and microbial properties of germinated wheat flour and its utilization in breads. [Text] G. Choudhary, N. S. Sodhi // Journal of food science and technology. – 2020. – Vol. 8 (57). – P. 2800–2808.
59. Doppler evaluation of normal and abnormal placenta [Text] / E. Hernandez-Andrade, [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 1 (60). – P. 28–41.
60. Driscoll, A. K., Increases in Prepregnancy Obesity: United States, 2016-2019. E. C. W. Gregory NCHS // data brief. – 2020. – Vol. 392. – P. 1–8.
61. Duhig, K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. [Text] / K. Duhig, L C. Chappell., A. H. Shennan // Obstet. Med. – 2016. – Vol 9(3). – P. 113-116.

62. Dynamic changes in hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin throughout the first trimester of pregnancy and its role in early placentation [Text] / J. Evans. [et al.] // Human reproduction (Oxford, England). – 2015. – Vol. 5 (30). – P. 1029–1038.
63. Early onset fetal growth restriction [Text] / A. Dall’Asta [et al.] // Matern. Health Neonatol. Perinatol. – 2017. –Vol. 3. – P. 2.
64. Enders, A. C. The evolving placenta: different developmental paths to a hemochorial relationship [Text] / A. C. Enders, A. M. Carter. // Placenta. – 2012. – Suppl 33 – P. S92-8.
65. Epigenetics in the placenta, the current knowledge and future clinical perspectives [Text] / B. Macura, L. Śliwa // Przegląd lekarski. – 2015. – Vol. 11 (72). – P. 673–676.
66. Espinoza, J. Pre-eclampsia: a maternal manifestation of a fetal adaptive response? [Text] // A. F. Espinoza. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol. 4 (38). – P. 367–370.
67. Estrogen metabolism during pregnancy [Text] / K. Kovács [et al.] // Orvosi hetilap. – 2019. – Vol. 26 (160). – P. 1007–1014.
68. Exposure to placental insufficiency alters postnatal growth trajectory in extremely low birth weight infants / F. S. Chou. [et al.] // Journal of developmental origins of health and disease. – 2020. – Vol. 4 (11). – P. 384–391.
69. Terstappen F. Systematic Reviews and Meta-Analyses Across Species Are Critical to Improve Clinical Translation of Therapeutic Agents for Placental Insufficiency Syndromes [Text] / F.Terstappen, W.Ganzevoort., A.T. Lely// Hypertension (Dallas, Tex. : 1979). – 2021. - Vol. 77, № 2. - P. e11–e12.
70. Fetal-placental blood flow and neurodevelopment in childhood: population-based neuroimaging study [Text] / S. Sammallahiti. [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of

- Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 2 (58). – P. 245–253.
71. Finney, P. L. Potential for the use of germinated wheat and soybeans to enhance human nutrition. [J / P.L. Pinney // Advances in experimental medicine and biology. – 1978. – Vol. 105. – P. 681–701.
 72. Germinated grains: a superior whole grain functional food? [Text] / K. Nelson, L. Stojanovska, T. Vasiljevic [et al.] // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2013. – Vol. 6 (91). – P. 429–441.
 73. Gestational vitamin D deficiency causes placental insufficiency and fetal intrauterine growth restriction partially through inducing placental inflammation [Text] / Y. H. Chen. [et al.] // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2020. – Vol 203. – P. 105733.
 74. Gestational weight gain and optimal wellness (GLOW): rationale and methods for a randomized controlled trial of a lifestyle intervention among pregnant women with overweight or obesity [Text] / S. D. Brown [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2019. – Vol. 1 (19). – P. 145.
 75. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems [Text] / M. Knöfler [et al.] // Cellular and molecular life sciences: CMLS. – 2019. – Vol. 18 (76). – P. 3479–3496.
 76. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions [Text] / G. Moser [et al.] // Histochemistry and cell biology. – 2018. – Vol. 4 (150). – P. 361–370.
 77. Identification of key genes in pathogenesis of placental insufficiency intrauterine growth restriction [Text] / C. Zhang [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2022. – Vol. 1 (22). – P. 77.
 78. Impact of preconception, pregnancy, and postpartum culinary nutrition education interventions: a systematic review [Text] / R. M. Taylor [et al.] // Nutrition reviews. – 2021. – Vol. 11 (79). – P. 1186–1203.

79. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring [Text] / K. M. Godfrey [et al.] // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2017. – Vol. 1 (5). – P. 53–64.
80. Intra-placental arterial Doppler: A marker of fetoplacental vascularity in late-onset placental disease? [Text] / L. E. Higgins A. E. P. [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 7 (99). – P. 865–874.
81. Intrauterine growth retardation and the developing brain. [Text] / D. A. Phan [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2013. – Vol. 20 (9). – P. 1034–1038.
82. Jones, C. J. Ultrastructure of the normal human placenta [Text] / C. J. Jones, H. Fox // *Electron microscopy reviews*. – 1991. – Vol. 1 (4). – P. 129–178.
83. Kelly, A. C. Placental function in maternal obesity [Text] / A. C. Kelly, T. L. Powell, T. Jansson // *Clinical science (London, England: 1979)*. – 2020. – Vol. 8 (134). – P. 961–984.
84. Knowledge needed about the exchange physiology of the placenta [Text] / C. P. Sibley [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Vol. 64, Suppl. – P. S9–S15.
85. Latendresse, G. The Fascinating and Complex Role of the Placenta in Pregnancy and Fetal Well-being [Text] / G. Latendresse, S. Founds // *Journal of midwifery & women's health*. – 2015. – Vol. 4 (60). – P. 360–370.
86. Tanvig M. Offspring body size and metabolic profile - effects of lifestyle intervention in obese pregnant women [Text] / M. Tanvig // *Danish medical journal*. – 2014. – Vol. 7 (61). – P. B4893.
87. Maltepe, E. Placenta: the forgotten organ [Text] / E. Maltepe, S. J. Fisher // *Annual review of cell and developmental biology*. – 2015. – N 31. – P. 523–552.
88. Maternal and foetal placental vascular malperfusion in pregnancies with anti-phospholipid antibodies [Text] / Q. Zhou [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 2 (14). – P. B4893.
89. Maternal Calorie Restriction Causing Uteroplacental Insufficiency Differentially Affects Mammalian Placental Glucose and Leucine Transport

- Molecular Mechanisms [Text] / A. Ganguly [et al.] // *Endocrinology*. – 2016. – Vol. 10 (157). – P. 4041–4054.
90. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. [Text] / S. Kwiatkowski, B. [et al.] // *J Perinat Med*. – 2017. – Vol. 45 (7). – P. 793-802.
91. Maternal obesity and severe pre-eclampsia among immigrant women: a mediation analysis [Text] / A. Siddiqui [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 1 (10). – P. 5215.
92. Maternal obesity in females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk [Text] / D. Mahizir. [et al.] // *Molecular nutrition & food research*. – 2016. – Vol. 1 (60). – P. 8–17.
93. Maternal obesity inhibits placental angiogenesis by down-regulating the SIRT1/PGC-1 α pathway [Text] / H. Peng [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2022. – Vol. 8 (10). – P. 446.
94. Maternal Pre-Pregnancy Obesity Combined With Abnormal Glucose Metabolism Further Increases Adverse Pregnancy Outcomes in Chinese Pregnant Women. [Text] / M. F Li. [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – (12). – P. 754406.
95. Mazarico, E. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis [Text] / E. Mazarico, C. Molinet-Coll, R. J. Martinez-Portilla. // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 2 (99). – P. 167–174.
96. Methodology for Biometrical Analysis of the Placenta: Feasibility and Reproducibility [Text] / Zambon. [et al.] // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2021. – Vol. 5 (28). – P. 1277–1280.
97. Morphological and histopathological changes in placentas of pregnancies with intrauterine growth restriction [Text] / V. Vişan. [et al.] // *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. – 2020. – Vol. 2 (61). – P. 477–483.

98. Multiscale and multimodal imaging of utero-placental anatomy and function in pregnancy [Text] / V. Srinivasan. [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 112. – P. 111–122.
99. Nascimento N. de C. Preconception health behaviors among women with planned pregnancies [Text] / N. de C. Nascimento, V. A. L. Borges, E. Fujimori // *Revista brasileira de enfermagem*. – 2019. – Vol. Suppl 3 (72). – P. 17–24.
100. Naveen Kumar, J. K. The potential of the iron concentrated germinated wheat in wheat flour fortification: an alternative to the conventional expensive iron fortification [Text] / J. K. Naveen Kumar, S. P. Muthukumar, P. Prabhasankar // *Journal of food science and technology*. – 2019. – Vol. 4 (56). – P. 2038–2048.
101. Neonatal high protein intake enhances neonatal growth without significant adverse renal effects in spontaneous IUGR piglets [Text] / F. Boubred. [et al.] // *Physiol Rep*. – 2017. – 5(10). – E. 13296.
102. Overweight and obesity knowledge prior to pregnancy: a survey study [Text] / M. D. Nitert. [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2011. – N 11. - – P. 96.
103. Oxidative stress and air pollution exposure during pregnancy: A molecular assessment. [Text] / S. Nagiah. [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol*. – 2015. – Vol. 34(8). – P. 838-847.
104. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. [Text] / F. Wu, F. J. Tian, Y. Lin [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2016. – 76(4). – P. 258-271.
105. Placenta Maps: In Utero Placental Health Assessment of the Human Fetus [Text] / H. Miao. [et al.] // *IEEE transactions on visualization and computer graphics*. – 2017. – Vol. 6 (23). – P. 1612–1623.
106. Placenta microstructure and microcirculation imaging with diffusion MRI [Text] / P. J. Slator [et al.] // *Magnetic resonance in medicine*. – 2018. – Vol. 2 (80). – P. 756–766.

107. Placental mitochondrial function as a driver of angiogenesis and placental dysfunction [Text] / Y. Correia [et al.] // Biological chemistry. – 2021. – Vol. 8 (402). – P. 887–909.
108. Placental pathology in women with HIV [Text] / N. M. Ikumi [et al.] // Placenta. – 2021. – (115). – P. 27–36.
109. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction [Text] / A. Jurisic [et al.] // Vascular pharmacology. – 2021. – Vol. 137. – P. 106824.
110. Preconception health in England: a proposal for annual reporting with core metrics [Text] / Stephenson J. [et al.] // Lancet (London, England). – 2019. – Vol. 10187 (393). – P. 2262–2271.
111. Prevalence and impact of pre-pregnancy body mass index on pregnancy outcome: a cross-sectional study in Croatia [Text] / K. Vince [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. – 2021. – Vol. 1 (41). – P. 55–59.
112. Rationale and study design for lifestyle intervention in preparation for pregnancy (LIPP): A randomized controlled trial. [Text] / M. L. Erickson, [et al.] // Contemporary clinical trials. – 2020. – Vol. 94. – P. 106024.
113. Ravishankar, S. The placenta / S. Ravishankar, R. W. Redline // Handbook of clinical neurology. – 2019. – Vol. 162. – P. 57–66.
114. Recombinant human soluble thrombomodulin as an anticoagulation therapy improves recurrent miscarriage and fetal growth restriction due to placental insufficiency - The leading cause of preeclampsia [Text] / T. Sano [et al.] // Placenta. – 2018. – Vol. 65. – P. 1-6.
115. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29 [Text] / D. A. Leon // BMJ. –1998. –Vol. 317(7153). – P. 241-245
116. Reprod, J. Normal and pathological placental angiogenesis [Text] / J. Reprod // Immunol. – 2013. – Vol. 99 (1-2). – P. 39-45.

117. Role of first-trimester three-dimensional (3D) power Doppler of placental blood flow and 3D placental volume in early prediction of pre-eclampsia [Text] / A. Abdallah [et al.] // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 3 (154). – P. 466–473.
118. Ross, M. G. Fetal Growth Restriction [Electronic resource] / M. G. Ross, C. V. Smith. Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>.
119. Sagi-Dain, L. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230 [Text] / L. Sagi-Dain // Obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 6 (137). – P. e128–e144.
120. Schwartz, D. A. Stillbirth after COVID-19 in Unvaccinated Mothers Can Result from SARS-CoV-2 Placentitis, Placental Insufficiency, and Hypoxic Ischemic Fetal Demise, Not Direct Fetal Infection: Potential Role of Maternal Vaccination in Pregnancy [Text] / D. A. Schwartz // Viruses. – 2022. – Vol. 3 (14).
121. Sensitive detection and estimation of cell-derived peroxynitrite fluxes using fluorescein-boronate. [Text] / N. Rios [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2016. – Vol.101 – P. 284-295.
122. Single cell transcriptome research in human placenta [Text] / H. Li, [et al.] // Reproduction (Cambridge, England). – 2020. – Vol. 6 (160). – P. R155–R167.
123. Sobrevia, L. Placental metabolism and disease [Text] / L. Sobrevia // Placenta. – 2018. – Vol. 70. – P. 60-62.
124. Steroid-protein interaction in human placenta [Text] / F. Petraglia [et al.] // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 1995. – Vol. 1–6 (53). – P. 227–231.
125. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms. [Text] / S. Salimi [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol. 291(6). – P. 1303-1312.

126. The Effect of Maternal Obesity on Pregnancy Outcome in Correlation With Placental Pathology [Text] / M. Kovo [et al.] // Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). – 2015. – Vol. 12 (22). – P. 1643–1648.
127. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes [Text] / A. M. Siega-Riz [et al.] // Maternal and child health journal. – 2006. – Vol. 5, Suppl (10). – P. S153-6.
128. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia. [Text] / A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 188(5). – P. 113-117.
129. The Placenta as an Organ and a Source of Stem Cells and Extracellular Matrix: A Review [Text] / S. E. Lobo [et al.] // Cells, tissues, organs. – 2016. – Vol. 4 (201). – P. 239–252.
130. The proliferation mechanism of normal and pathological human placentas [Text] / G. Unek [et al.] // Histology and histopathology. – 2017. – Vol. 4 (32). – P. 339–349.
131. The relation between maternal obesity and placenta accreta spectrum: A multinational database study [Text] / M. C.Vieira [et al.] // Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2021. – Suppl 100.– P. 50–57.
132. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese [Text] / C. Athukorala [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2010. – Vol 10. – P. 56.
133. The value of placental vascularization indices for predicting preeclampsia and fetal growth restriction in different stages of gestation: A prospective and longitudinal study [Text] / J. Y. Chen [et al.] // Placenta. – 2022. – Vol. 122. – P. 1–8.
134. Tkachuk, R. Free amino acids in germinated wheat [Text] / R. Tkachuk // Journal of the science of food and agriculture. – 1979. – Vol. 1 (30). – P. 53–58.

135. Towards Prepared mums (TOP-mums) for a healthy start, a lifestyle intervention for women with overweight and a child wish: study protocol for a randomised controlled trial in the Netherlands [Text] Y. E. G Timmermans [et al.] // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 11 (9). – P. e030236.
136. Turco, M. Y. Development of the human placenta [Text] / M. Y. Turco, A. Moffett // *Development* (Cambridge, England). – 2019. – Vol. 22 (146).
137. Ultrasonographic prediction of antepartum deterioration of growth-restricted fetuses after late preterm [Text] / Yamamoto R. [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2018. – Vol. 6 (44). – P. 1057–1062.
138. Urinary excretion of C5b-9 is associated with the anti-angiogenic state in severe preeclampsia [Text] / S. H. Guseh [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73(5). – P. 437-444.
139. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data [Text] / R. Romero [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (2). – P. 161
140. Wallace, J. M. Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies [Text] / J. M. Wallace, G. W. Horgan, S. Bhattacharya // *Placenta*. – 2012. – Vol. 8 (33). – P. 611–618.
141. Wardinger, J. E. Placental Insufficiency [Text] / J. E. Wardinger, S. Ambati // *Treasure Island (FL)*. – 2022.
142. Weinberg, D. H. Real-time Assessment of the Development and Function of the Placenta Across Gestation to Support Therapeutics in Pregnancy [Text] / D. H. Weinberg // *Clinical therapeutics*. – 2021. – Vol. 2 (43). – P. 279–286.
143. World Health Organization. (2015). WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes: executive summary. [Electronic] -World Health Organization [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204270>]
144. World Health Organization. (2021) [Text]. [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>]

145. Zhang, J. The Association of Prepregnancy Body Mass Index with Pregnancy Outcomes in Chinese Women [Text] / J. Zhang, W. An, L. Lin // Journal of diabetes research. – 2022. – N 106. P. 8946971.
146. Zhou, Q. Editorial: Placental Hormones and Pregnancy-Related Endocrine Disorders [Text] / Q. Zhou, G. Acharya // Frontiers in endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 905829.