

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНЗДРАВА РОССИИ

*На правах рукописи*

**ГАДЖИЕВА Патимат Халиловна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Дикарева Людмила Васильевна

**Астрахань – 2017**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	25
1.1. Табакокурение и беременность: статистика и тенденции распространения	25
1.1.1. Состав и патофизиология воздействия табачного дыма на организм	27
1.1.2. Влияние табакокурения на здоровье матери, плода, течение беременности и родов	28
1.2. Современные терминологические, статистические и этиопатогенетические аспекты плацентарной недостаточности	33
1.3. Особенности нового подхода к диагностике и прогнозированию развития плацентарной недостаточности при табакокурении	37
1.3.1. Возможности применения метода лазерной доплеровской флоуметрии в изучении дисфункции эндотелия	38
1.3.2. Применение структурного анализа биологических жидкостей в диагностике плацентарной недостаточности	43
1.3.3. Гипоксия-индуцируемый фактор 2 $\alpha$ в диагностике плацентарной недостаточности	51
ГЛАВА 2. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСБЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК	56
2.1. Факторы риска развития и частота плацентарной недостаточности по результатам ретроспективного анализа	56
2.2. Клиническая характеристика беременных и рожениц проспективной группы	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	90
3.1. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса у беременных проспективной группы при исследовании методом лазерной доплеровской флоуметрии	90
3.1.1. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса при физиологическом течении беременности у беременных с физиологическим течением беременности	91
3.1.2. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационной артериальной гипертензией	97
3.1.3. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса у беременных при табакокурении	101

3.2. Результаты структурного анализа биологических жидкостей пациенток проспективной группы при исследовании методом клиновидной и краевой дегидратации	109
3.3. Диагностическое значение показателей гипоксия-индуцируемого фактора $2\alpha$ в биологических жидкостях рожениц проспективной группы	128
3.4. Оценка корреляционного анализа показателей ЛДФ, клиновидной, краевой дегидратации и гипоксия-индуцируемого фактора $2\alpha$	131
3.5. Математическая модель прогнозирования развития осложнений беременности при табакокурении	146
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	151
<b>ВЫВОДЫ</b>	166
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	168
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	170
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК</b>	171
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	189

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** На сегодняшний день плацентарная недостаточность (ПН) остается ведущей причиной высокого уровня заболеваемости и перинатальной смертности. Несмотря на проводимые многочисленные исследования, частота встречаемости ПН не имеет тенденции к снижению и колеблется от 3–4 до 45 % случаев [58, 64, 71].

ПН является не только акушерской, но и медико-социальной проблемой, решать которую необходимо с привлечением фундаментальных медико-биологических исследований.

ПН сопровождает практически все осложнения беременности и развивается на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях, реализуясь в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах [39, 62, 77, 83].

ПН представляет собой основную причину внутриутробной гипоксии и синдрома задержки развития плода (СЗРП), что обуславливает высокую заболеваемость новорожденных. Важнейшими патофизиологическими механизмами формирования ПН являются плацентарная ишемия и генерализованная дисфункция эндотелия, приводящая к гиповолемии. При этом снижается перфузия органов с увеличением чувствительности сосудов к прессорным агентам и уменьшением поступления кислорода к плоду [18, 76].

При ПН частота СЗРП в популяции колеблется от 10 до 23 % даже у доношенных новорожденных [66].

ПН обеспечивает стабильно высокий показатель перинатальной смертности (ПС), который достигает 40 %, а в структуре перинатальной заболеваемости – 738–802 ‰. По данным В.Н. Серова и соавт. (2005), курение повышает ПС на 27 %, причем установлена прямая зависимость данного показателя от количества выкуренных сигарет [71]. Так, у беременных, выкуривав-

ших в день меньше пачки сигарет, уровень ПС повышался на 20 %, а у выкуривавших больше пачки – на 35 % [90].

Установлено, что за 10 лет (2001–2010 гг.) в городе Астрахани ПС снизилась с 18,2 до 7,4 % (по Астраханской области – с 15 до 8,7 %) за счет усовершенствования оказания акушерско-гинекологической и неонатологической помощи. Кроме того, на 7,1 % (с 9,3 % в 2001 г. до 2,2 % в 2010 г.) в Астрахани и на 4,9 % (с 7,6 % в 2001 г. до 2,7 % в 2010 г.) по области уменьшился уровень ранней неонатальной смертности. Несмотря на снижение в Астрахани антенатальных потерь (с 9,3 % в 2001 г. до 4,1 % в 2010 г.), отмечается неблагоприятная тенденция их роста в структуре ПС (с 45 % в 2001 г. до 58 % в 2010 г.) и мертворождаемости (с 81 % в 2001 г. до 96 % в 2010 г.) [79].

Немаловажное значение имеет исследование состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения.

Сегодня признано, что табакокурение во время беременности является одним из важнейших предотвратимых факторов риска неудачного исхода беременности как для матери, так и для плода. Однако в последнее время отмечается рост распространенности табакокурения, в том числе и среди беременных женщин [42, 59, 60, 127, 142, 143].

Многообразные патологические изменения, возникающие при табакокурении (повышение артериального давления, агрегация тромбоцитов под действием катехоламинов, повышение концентрации карбоксигемоглобина в крови плода), приводят к хронической гипоксии плода и нарушению нормального развития его органов и тканей [90].

У беременных на фоне табакокурения ПН наблюдается почти в 8 раз чаще, чем у некурящих беременных [37].

Частота ПН повышается и при «пассивном» курении беременной.

Курение во время беременности способствует биоактивации проканцерогенов в тканях плода и плаценты и увеличивает на 50–60 % риск развития онкологических заболеваний в ближайшие годы [67].

Гипоксия, вызванная курением, изменяет течение эмбриогенеза, что приводит к нарушениям метаболизма, гибели нервных клеток, неправильному развитию мозговых сосудов и структур мозга. Состояние плода усугубляется поступлением в кровь курящей матери сильного респираторного яда – монооксида углерода (СО). Образующийся карбоксигемоглобин проникает через плаценту в кровь плода, при этом его концентрация оказывается в 2–3 раза выше, чем у матери [59].

В 2016 г. ученые Национального института общественного здоровья США опубликовали статью о влиянии табакокурения во время беременности на 6 000 участков ДНК в результате появления особых химических «меток» на поверхности белков. К чему приведут подобные генетические изменения, пока неизвестно [104].

При табакокурении вследствие влияния таких факторов, как гипоксия и повышение содержания различных биологически активных веществ, формируются «благоприятные» условия для развития эндотелиальной дисфункции (ЭД). А это приводит к метаболическим нарушениям в системе «мать – плацента – плод» и к СЗРП.

В связи с этим у курящих беременных актуальным является исследование состояния микроциркуляции эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, в том числе и ПН.

Своевременная коррекция нарушений маточно-плацентарного кровотока не решает до конца проблем, но позволяет предупредить развитие осложнений ПН [41].

**Степень научной разработанности темы исследования.** Клиническая практика и результаты научных исследований свидетельствуют о многофакторной природе ПН. В связи с этим невозможно выделить какой-либо единственный фактор развития данного осложнения. Чаще всего эта патология полиэтиологична, а один из факторов может быть ведущим.

По научным данным, важное место в развитии ПН отводится табакокурению беременных. Много работ посвящено изучению негативного влияния табакокурения на течение беременности, родов и неонатального периода новорожденных.

Понимание этиологии и механизмов развития ПН на фоне табакокурения будет способствовать своевременному и рациональному применению комплексу лечебных мероприятий, что приведет к снижению тяжелых осложнений, в том числе и нарушений неонатальной адаптации.

Тщательный мониторинг и профилактика осложнений ПН позволяет не только улучшить медицинские показатели, существенно снизив репродуктивные потери, но и способствует снижению финансовых затрат на комплексное лечение детей.

До настоящего времени не существовало четко обоснованных рекомендаций по обследованию беременных с ПН на фоне табакокурения. Выбор алгоритма обследования во многом обусловлен оснащенностью медицинских учреждений, а также навыками врача в выполнении различных диагностических манипуляций.

Проведенное исследование позволило разработать комплекс мероприятий, с помощью которого стало возможным атравматично и с минимальными материальными затратами на любом этапе диспансерного наблюдения диагностировать ПН. Помимо широко используемых диагностических методов, обосновано применение лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) для выявления гемодинамических нарушений в микроциркуляции фетоплацентарного комплекса, а также технологии «Литос-система» для исследования различных биологических жидкостей (сыворотки периферической и пуповинной крови) и определения в них уровня гипоксия-индуцируемого фактора  $2\alpha$  (HIF- $2\alpha$ ). Предлагаемые методики позволили повысить эффективность обследования пациенток группы риска по формированию ПН и в дальнейшем своевременно сформировать комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

**Цель исследования:** разработать новый комплексный подход к ранней диагностике и прогнозированию плацентарной недостаточности на основе оценки показателей лазерной доплеровской флоуметрии, структурных и биохимических особенностей биологических жидкостей при табакокурении.

**Задачи исследования:**

1. Изучить и сопоставить клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у курящих и некурящих беременных по данным областного перинатального центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» за период с 2009 по 2013 гг.

2. Определить методом лазерной доплеровской флоуметрии состояние базального кровотока, особенности амплитудно-частотного спектра микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у обследуемых беременных.

3. Изучить с помощью технологии «Литос-система» микроскопические особенности процессов дегидратационной самоорганизации периферической крови у табакокурящих беременных (рожениц) и пуповинной крови их новорожденных, определить возможность ее использования для ранней диагностики нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса.

4. Оценить состояние фетоплацентарного комплекса на основании определения гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  и сопоставить результаты с клиническими особенностями течения беременности, показателями кардио-токографии, доплерометрии у курящих и некурящих рожениц.

5. Разработать математическую модель прогнозирования риска развития осложнений у курящих пациенток на основе показателей лазерной доплеровской флоуметрии.

**Научная новизна исследования.** Впервые показана возможность применения метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных с табакокурением.

Впервые на основе анализа показателей базального кровотока кожной микроциркуляции разработана математическая модель прогнозирования рис-



ка развития осложнений беременности у пациенток с табакокурением (Способ прогнозирования развития синдрома задержки развития плода на фоне табакокурения. Пат. 2626316 МПК G01N33/53. № 2016117077 от 28.04.2016; заявл. 28.04.2016; опубл. 25.07.2017. Бюл. № 21).

Впервые на основе изучения сформированной в условиях клиновидной дегидратации структурной картины сыворотки крови и определения с помощью лазерной доплеровской флоуметрии основных показателей кровотока фетоплацентарного комплекса разработан метод прогнозирования спастического гемодинамического типа нарушения его микроциркуляции при табакокурении (Способ прогнозирования спастического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных на фоне табакокурения. Пат. 2620543 МПК G01N33/48. – № 2015150376; заявл. 24.11.2015; опубл. 26.05.2017. Бюл. № 15).

Впервые с помощью диагностической технологии «Литос – система» определены структурные особенности сыворотки периферической крови курящих беременных (рожениц) и пуповинной крови новорожденных, позволяющие оценить характер и степень тяжести нарушений в фетоплацентарном комплексе.

Впервые проведено исследование гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  в периферической и пуповинной крови у курящих и некурящих беременных.

Впервые была доказана диагностическая ценность исследования при табакокурении гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  пуповинной крови, характеризующего состояние локального гомеостаза плаценты.

Впервые показана возможность определения в пуповинной крови гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  как маркера гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных детей от матерей с табакокурением (Способ диагностики гипоксического поражения центральной нервной системы у детей, рожденных от матерей с табакокурением. Пат. 2618439 МПК G01N33/53. № 2016116383 от 26.04.2016; заявл. 26.04.2016; опубл. 03.05.2017. Бюл. № 13).

Кроме того, были изучены корреляционные взаимоотношения гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  в исследуемых биологических жидкостях.

В результате проведенного исследования получены новые данные о формировании спастического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса в генезе плацентарной недостаточности, расширено представление о негативном влиянии табакокурения.

Впервые апробирован и внедрен в клиническую практику новый комплексный клиничко-лабораторный подход к ранней диагностике и прогнозированию плацентарной недостаточности у табакокурящих беременных.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет своевременно прогнозировать развитие спастического гемодинамического типа нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных с табакокурением.

2. Исследование гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  в пуповинной крови – маркер эндотелиальной дисфункции сосудов фетоплацентарного комплекса и гипоксического поражения центральной нервной системы детей, рожденных от матерей с табакокурением.

3. Структурный анализ фаций периферической и пуповинной крови у пациенток с табакокурением позволяет определить комплекс структур, отображающих характер и степень тяжести локальных нарушений в плаценте, обусловленных плацентарной недостаточностью на фоне табакокурения.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Представленный в работе комплексный диагностический подход позволяет одновременно применять неинвазивную оценку микроциркуляции, биохимический метод и структурный анализ биологических жидкостей.

Методом ЛДФ получены данные о гемодинамических нарушениях микроциркуляции, что дает возможность использовать их в качестве скрининговых для оценки микроциркуляторного русла фетоплацентарного комплекса.

ЛДФ – атравматичный метод исследования, обладающий высокой чувствительностью, позволяющий выявлять микроциркуляторные нарушения начиная с ранних сроков беременности, а также открывающий широкую возможность для проведения многократных измерений, что необходимо для динамической оценки микроциркуляторного русла фетоплацентарного комплекса.

Получен ряд объективных критериев, позволяющих уточнить особенности локальных изменений в плаценте. Представлены результаты исследования уровня гипоксия-индуцируемого фактора  $2\alpha$  в изучаемых биологических жидкостях. Дана оценка структурным особенностям фаций периферической и пуповинной крови, свидетельствующих о выраженных изменениях как системного гомеостаза, так и разнообразных изменениях в плаценте.

Особенностью предлагаемого комплексного диагностического подхода является его неинвазивность и атравматичность, возможность многократного выполнения в условиях женских консультаций и родовспомогательных учреждений.

**Методология и методы исследования.** Материалами для настоящего исследования послужили клинические, лабораторные и инструментальные данные обследования беременных, находившихся на лечении в Областном перинатальном центре ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани (ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ) с 2009 по 2015 гг. включительно (руководитель – д-р мед. наук Л.В. Дикарева).

Для решения поставленных задач исследование проводили в несколько этапов (дизайн исследования представлен на рисунке 1).

## I этап исследования

- Проведение анализа распространенности табакокурения и его влияния на течение беременности, родов и неонатальной адаптации новорожденных.
- Ретроспективная группа беременных (n = 1370)
- Ретроспективная группа новорожденных (n = 1370)

## II этап исследования

- Комплексное обследование с помощью дополнительных современных методов диагностики.
- Проспективная группа беременных (n = 105) и новорожденных (n = 105).
- Контрольная группа (n = 35) – беременные (роженицы) с физиологически протекающей беременностью
- Основная группа (n = 35) – курящие беременные (роженицы)
- Группа сравнения (n = 35) – беременные (роженицы) с гестационной артериальной гипертензии

## III этап исследования

- Оценка эффективности использования предлагаемых новых методов диагностики нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у пациенток с табакокурением.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

На I этапе работы с целью изучения распространенности табакокурения и его влияния на течение беременности, родов и неонатальной адаптации новорожденных был проведен ретроспективный анализ 19 200 историй родов (уч. форма № 096/у) и историй развития новорожденных (уч. форма № 097/у), находившихся на лечении в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ в период с 2009 по 2013 гг. включительно. Лишь в 920 историях родов было указан факт наличия табакокурения в течение всей беременности. Эти сведения включены в компь-

ютерную базу данных, реализованную в Microsoft Office Excell. Ее формирование осуществляли на основании специально разработанных анкет, куда были внесены анамнестические сведения и данные клинико-лабораторного обследования беременных с табакокурением. Каждая из используемых анкет состояла из информационных полей, содержащих разнообразные сведения: возраст пациенток, паритет беременности, наличие в анамнезе сопутствующей соматической патологии, течение беременности, родов и послеродового периода.

На II этапе работы выполнено проспективное комплексное обследование 105 беременных ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ за период 2014–2015 гг.

Для этого обследованные пациентки были разделены на 3 группы. Контрольную группу составили 35 практически здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью, не имевших акушерско-гинекологической патологии и добровольно согласившихся на участие в исследованиях.

В основную группу вошли 35 беременных с табакокурением, которые поступили в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ. Группу сравнения составили 35 беременных с гестационной артериальной гипертензией (АГ).

Обследование женщин, осуществлявшееся в каждом триместре беременности, включало в себя следующее: сбор анамнеза, оценку особенностей течения беременности и родов, результаты клинико-лабораторных исследований, ЛДФ и исследование морфологии биологических жидкостей (БЖ) – сыворотки периферической и пуповинной крови.

Исследование было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.11.2013 г., протокол № 4). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Все пациенты дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании и всестороннее обследование по специальной научной программе.

В родах у пациенток вышеуказанных групп определяли уровень гипоксия-индуцируемого фактора  $2\alpha$  в БЖ (периферическая и пуповинная кровь).

Формирование основной группы и группы сравнения проводили по следующим критериям:

- критерии включения: возраст беременных (16–40 лет), срок гестации 11 недель, подтвержденный данными ультразвукового исследования (УЗИ), стаж курения свыше 3 лет (для основной группы), информированное согласие женщин на участие в исследовании, наличие у беременной в анамнезе гестационной АГ (для группы сравнения);
- критерии исключения: наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, ожирение, беременные с преэклампсией, кровотечение любой этиологии, стаж курения менее 3 лет, возраст беременной (после 40 лет), отказ женщин от участия в исследовании, наличие ВИЧ-инфекции, хронические вирусные гепатиты, туберкулез, сочетание беременности и злокачественных опухолей гениталий.

На III этапе была проведена оценка эффективности предложенных методов диагностики и разработана математическая модель прогнозирования риска развития осложнений беременности на фоне табакокурения.

### ***Клинико-статистический анализ анамнеза пациенток исследуемых групп***

Всем пациенткам проспективной группы проводилось комплексное обследование и лечение в соответствии с общепринятыми стандартами и приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные результаты обследования, особенности течения беременности и родов занесли в специально разработанную «Карту обследования».

Анамнез курения рассчитывали в единицах «пачка/лет» – pack/years (PY):  $PY = (N \times n)/20$ , где N – количество выкуриваемых сигарет в день; n – стаж курения (лет); 20 – число сигарет в одной пачке. Курение являлось достоверным фактором развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а человек считался безусловным курильщиком, если общее потребление табака превышало 10 PY, при  $PY > 25$  пациент признавался злостным

курильщиком. Субъективный уровень диспноэ оценивали по визуальной аналоговой шкале MRC (Medical Research Council). Клинический осмотр предусматривал обязательное определение частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, измерение артериального давления и оценку антропометрических данных. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и площадь поверхности тела (ППТ) по формулам:

$$\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / (\text{рост в м})^2.$$

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{вес в кг}^{0,425} \times \text{рост в см}^{0,725} \text{ [109]}$$

### ***Функциональные методы исследования***

**УЗИ плода** осуществляли с помощью цифровой диагностической системы ультразвукового сканирования Siemens Sonoline G 60S (Германия), работающего в режиме реального времени с широкополосными датчиками с многочастотной технологией Multi HertzT (2-13 МГц), имеющего технологию многолучевого сканирования Multi Beam Formation Technology для оптимальной визуализации кровотока, с режимом цветного доплеровского картирования и режимом импульсно-волновой доплерометрии. Исследование осуществляли всем обследуемым в каждом триместре беременности.

**КТГ плода** осуществляли с помощью аппарата Sonicaid Team Care (Huntleigh Healthcare Ltd., Великобритания) с использованием неинвазивных методов диагностики (один ультразвуковой датчик 1.5 МГц, внешний ТОСО датчик, отметчик шевеления плода), которые позволяют с высокой степенью надежности оценивать функциональное состояние плода.

**Лазерную доплеровскую флоуметрию** проводили с помощью аппарата – лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (ТУ 9442-002-13232373-2003, лазерное изделие класса 1, заводской номер 345), изготовляемого научно-производственным предприятием «Лазма» (Россия).

Доставка лазерного излучения к ткани и прием отраженного сигнала в приборе ЛАКК-02 осуществляется с помощью световодного зонда, состоя-

шего из трех моноволокон. Одно световодное волокно используется для передачи зондирующего излучения, а два других являются приемными, по которым отраженное излучение доставляется к прибору для фотометрирования и дальнейшей обработки.

Сбор и обработку информации осуществляли за период с 2014 по 2015 гг. Запись показателей микроциркуляции производили с 9 часов утра до 12 часов после завтрака в состоянии полного физического и психического покоя беременной, в положении лежа на спине.

Обследования проводили в помещении с температурой +22–24° С.

Перед началом работы аппарат находился во включенном состоянии 30 мин для предварительного прогрева, затем производили проверку исправности зондов и калибровку аппарата. С помощью штатива и клейкой ленты обеспечивали неподвижность положения световодов аппарата (во избежание возможных артефактов). Датчик накладывали таким образом, чтобы он не оказывал давления на поверхностные слои кожи.

Согласно рекомендациям Научного совета по лазерной медицине РФ (протокол № 10, 2011 г.), выбор объекта исследования непосредственно определяется задачами функциональной диагностики в каждом конкретном случае. С учетом цели данного исследования областью изучения параметров и расположения электрода была выбрана передняя брюшная стенка (проекция дна матки в зависимости от срока беременности).

Исходную запись кровотока пациентов в условиях физиологического покоя осуществляли в течение 10 мин в указанной точке. Данные записи кровотока в условиях физиологического покоя заносили в базу данных компьютера в виде отдельных файлов.

После обследования пациенток производили обработку элементов аппарата, контактирующих с поверхностью кожи, 6 % раствором перекиси водорода, согласно инструкции (ГОСТ 42-21-2-85).



После удаления артефактов доплерограмму подвергали компьютерной обработке с использованием программы LDF 2.20.0.507 WL (НПП «Лазма», Россия).

**Спирография.** Функцию внешнего дыхания оценивали методами спирографии и пикфлоуметрии. Спирографию проводили при оценке кривых «поток-объем» на аппаратах КСП 1 («Экомед», Россия) и Spiroanalyzer ST-350R («Fukuda SANGYO», Япония). При этом определяли следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), МОС 25, МОС 50, МОС 75.

**Пульсоксиметрию** в динамике осуществляли с помощью переносной модели пульсоксиметра MD 300 C1 (SN: 07161030716) («Nonin Medical, Inc.», США).

### **Лабораторные методы исследования**

**Морфологическое исследование БЖ – сыворотки периферической крови (СПК) и пуповинной крови** – проводили с помощью диагностической технологии «Литос-системы», включающей методы краевой и клиновидной дегидратаций (Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение Литос-системы ФС № 2009/155 от 15 июня 2009г.).

Периферическую кровь (5 мл) получали путем пункции кубитальной вены, а пуповинную (2 мл) – посредством пункции пуповины непосредственно после родов. Указанные БЖ центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в 1 мин.

Для исследования методом клиновидной дегидратации 0,2 мл БЖ наносили на поверхность стандартного предметного стекла 75 x 25 мм и высушивали при комнатной температуре в течение суток, а для краевой дегидратации капли, полученные по вышеуказанной методике, накрывали покровными стеклами. Предварительно стекла замачивали на 24–48 часов в растворе детергента, затем промывали проточной водой в течение 10 мин и помещали в

смесь Никифорова, состоящую из равных частей спирта и эфира, на 30 мин. Перед нанесением пробы стекла протирали сухой безворсовой тканью.

Изучение структурообразующих элементов дегидратированной капли (фазии и аналитические ячейки) проводили при увеличениях от  $\times 10$  до  $\times 80$  с помощью бинокулярного микроскопа Leica ICC 50 («Leica Microsystems GmbH», Германия) и цветной цифровой камеры Pixera 120es («Pixera Corporation», Япония). В ходе исследования оценивали структуропостроение фазии в целом (системная организация) и морфологию отдельных локальных структур.

Фазии исследуемых БЖ описаны по следующему плану:

- наличие зон, ширина периферической зоны, четкость ее границы;
- наличие трещин, их форма (аркообразные, прямые, трехлучевые и др.), количество, характер (радиальное, циркулярное, асимметричное) и зональность расположения;
- наличие и форма конкреций;
- наличие аномальных структур.

В оптических ячейках, полученных при проведении краевой дегидратации, определяли наличие базисных, вторичных и атипичных текстур.

***Определение уровня гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  в БЖ (СПК и пуповинной крови).*** Периферическую кровь получали путем пункции кубитальной вены, а пуповинную кровь – пункции пуповины непосредственно после родов. Указанные БЖ центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость в количестве 1,5 мл переливали в пробирку Эппендорфа и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Непосредственно перед проведением анализа сыворотку крови размораживали при комнатной температуре ( $18-25^{\circ}\text{C}$ ).

Определение уровня гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$  осуществляли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения *in vitro* (Hypoxia Inducible Factor 2 Alpha (HIF-2 $\alpha$ )). Кат. № SED466Hu, версия 11 от 2013 г. Cloud-Clone Corporation. Human HIF-2 $\alpha$  ELISA Kit).

Порядок проведения иммуноферментного анализа выполнялся согласно прилагаемым инструкциям и состоял в следующем.

В подготовленные лунки вносили по 100 мкл каждого разведения стандарта. Далее планшеты инкубировали в течение 120 мин при температуре +37° С. Затем вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Планшет закрывали и инкубировали в течение 60 мин при температуре +37° С. Далее раствор из лунок аспирировали, в них вносили по 350 мкл готового буфера для промывок и оставляли на 1–2 мин. Содержимое лунок удаляли путем встряхивания из перевернутого планшета. Процедуру повторяли 3 раза.

Затем в каждую лунку вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при температуре +37° С. Вышеописанную процедуру промывания проводили 5 раз. Далее в лунки вносили по 90 мкл субстратного раствора тетраметилбензидина, закрывали новой крышкой. Инкубировали в защищенном от света месте при температуре +37° С в течение 15–25 мин (но не более 30 мин). При добавлении раствора субстрата цвет жидкости менялся на голубой.

Далее во все лунки планшета вносили по 50 мкл стоп-раствора. При этом цвет в лунках менялся на желтый. Затем производили измерения с помощью микропланшетного ридера при длине волны 450 нм.

### **Статистические методы исследования**

При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA («StatSoft Inc.», США, версия 8.0).

В статистическую обработку полученных результатов входила выборка данных, их группировка, оценка репрезентативности выборок, вычисление относительных и средних величин, их ошибок и дисперсий [63].

Результаты описания количественных признаков представлены в виде  $(M \pm \sigma)$ , где  $M$  – выборочная средняя величина,  $\sigma$  – выборочное стандартное отклонение.

При оценке значимости количественных показателей двух несвязанных групп использовали непараметрический аналог t-теста – тест Манна-Уитни, трех групп – критерий Фридмана. При сравнении связанных групп – W-критерий Уилкоксона. Оценку значимости различий между тремя группами количественных показателей проводили с помощью рангового однофакторного анализа Краскела-Уоллиса.

Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). Для выявления различий между двумя группами по качественным признакам использовали критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йетса – df) при помощи составления таблиц сопряженности 2 x 2. При оценке значимости различий между тремя группами по качественным признакам применяли критерий  $\chi^2$  с построением произвольных таблиц сопряженности. Критический уровень значимости принимали равным 0,05 и 0,01.

Зависимость между несколькими признаками выявляли с помощью метода корреляционного анализа. Расчет коэффициента корреляции и его ошибки проводили по общепринятой методике (ранговый коэффициент корреляции Спирмена).

Чувствительность диагностического метода (Se, sensitivity), которая характеризует процент достоверных результатов среди всех проведенных тестов, рассчитывали по формулам:

$$1) Se = TP/D^+ \times 100 \%,$$

где

TP – истинно положительные результаты исследования;

D<sup>+</sup> – количество всех заболевших.

$$2) Se = TP/(TP + FN) \times 100 \%,$$

где

FN – ложноотрицательные результаты.

Специфичность (Sp, specificity) метода – доля истинно отрицательных результатов среди у беременных с ПН без табакокурения (гестационная АГ), определяли по формуле:

$$1) Sp = TN/D \times 100 \%,$$

где

TN – количество истинно отрицательных случаев;

D – здоровые пациенты.

$$2) Sp = TN/(TN + FP) \times 100 \%,$$

FP – количество ложноположительных результатов.

Расчет точности алгоритма – это доля правильных результатов теста (т.е. сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов.

$$1) Ac = (TP + TN)/(D + D^+) \times 100 \%,$$

где

TP – количество истинно положительных результатов;

TN – количество истинно отрицательных результатов;

D – все здоровые пациенты;

D<sup>+</sup> – все пациенты с заболеванием.

$$2) Ac = (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN) \times 100 \%,$$

где

TP – количество истинно положительных результатов;

TN – количество истинно отрицательных результатов;

FP – количество ложноположительных результатов;

FN – количество ложноотрицательных результатов.

PVP – positive predictive value – вероятность заболевания при положительном результате теста рассчитывали по формуле:

$$PVP = TP/(TP + FN) \times 100 \%,$$

где

TP – количество истинно положительных результатов;

FN – количество ложноотрицательных результатов.

PVN – negative predictive value – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста рассчитывали по формуле:

$$PVN = TN/(TN + FP) \times 100 \%,$$

где

где TN – количество истинно отрицательных случаев;

FP – количество ложноположительных случаев.

**Степень достоверности результатов.** Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Материалы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ.

Участие автора в сборе первичного материала и его обработке составляет более 90 %, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Все научные результаты, представленные в диссертации, автором получены лично. Данное исследование проведено в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ.

Работа выполнена в период 2013–2016 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (заведующая кафедрой – д-р мед. наук Л.В. Дикарева), в ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 им. Н. И. Пирогова. Женская консультация» (заведующая отделением – Е.В. Егорова), отделениях ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ (руководитель ОПЦ – заместитель главного врача по оказанию помощи женщинам и детям, канд. мед. наук Н.А. Булах).

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую работу ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ и женской консультации ГП № 8 им. Н.И. Пирогова.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования доложены на VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2014); на 1 Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная меди-

цина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству–2014» (Санкт-Петербург, 2014); на VIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2015); на IX Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной онкологии» (Астрахань, 2015), посвященной 70-летию онкологической службы Астраханской области; на научно-практической конференции акушеров, гинекологов и неонатологов «Пути сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2015); на 18 Поволжской научно-практической конференции с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2016); на IX Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016); на Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2016); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка» (Астрахань, 2017); на X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017); на II международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2017).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии лечебного и педиатрического факультета с курсом последипломного образования, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ (протокол № 3 от 23.11.2017).

По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых научных журналах и изданиях ВАК РФ. Кроме того, получено 3 патента на изобретения.

Автор исследования принимал участие в работе 12 научно-практических конференций как в очной, так и в заочной формах.

Диссертация изложена на 188 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, описание клинической характеристики и методик исследования пациентов, главы с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и список принятых сокращений.

Библиография содержит 99 отечественных и 45 зарубежных источников. В иллюстративный материал работы вошли 30 таблиц и 47 рисунков.



# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Табакокурение и беременность: статистика и тенденция распространения

Важным условием здоровья беременной женщины и ребенка является ее образ жизни, для обеспечения которого большое значение имеет устранение влияния разнообразных факторов риска, включая и табакокурение.

С началом социально-экономических преобразований в России, которые сопровождались ростом свободной торговли табачными изделиями, наплывом рекламы и одновременно значительным снижением профилактической работы, ограничивающей курение в обществе, стал наблюдаться рост табакокурения [12, 33].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2014), ежегодно табакокурение приводит почти к 6 млн случаев смерти, из которых более 5 млн летальных исходов происходит среди потребителей и бывших потребителей табака и более 600 тыс. случаев – среди некурящих людей, подвергающихся воздействию вторичного табачного дыма. Почти 80 % из 1 млрд курильщиков в мире проживает в странах с низким и средним уровнем дохода [139].

В США и Европе более половины беременных женщин являются курящими, причем 20–25 % продолжают курить на протяжении всей беременности. Каждая третья из них продолжает злоупотреблять табаком во время лактации [67, 110, 122].

Количество женщин-курильщиц в Российской Федерации за последние два десятилетия выросло более чем в 2 раза, абсолютный прирост составил 6,6 млн человек, в связи с чем проблема рождения полноценного здорового потомства приобрела особую актуальность [67, 73].

Число курящих в России – один из самых высоких показателей среди индустриально развитых стран. Особую тревогу вызывает тенденция к росту числа курящих среди детей, подростков и особенно девушек [4, 67, 73].

По данным А.А. Оразмурадова (2007), в России курят не менее трети женщин репродуктивного возраста. Число курящих беременных в XXI веке возросло до 52–55 %, при этом 20–25 % продолжают курить все 9 месяцев беременности [59, 67].

По прогнозам экспертов ВОЗ (2015), распространенность курения среди мужчин и женщин в России за период 2000–2025 гг. выглядит следующим образом: удельный вес курящих женщин имеет отчетливую тенденцию к росту. Так, в 2000 г. он составлял 21,8 %, а к 2025 г. достигнет значений 24,0 %. Аналогичный показатель в популяции мужчин имеет обратную тенденцию: в 2000 г. он составлял 67,2 %, а к 2025 г. достигнет значений 54,6 % [139, 141].

В Российской Федерации действует закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (№ 15-ФЗ от 23.02.2013 г.), однако его соблюдение нередко нарушается, что способствует быстрому распространению курения среди различных социальных групп.

Принятые антитабачные законы позволяют снизить уровень подверженности беременных женщин пассивному курению в общественных местах, но, к сожалению, не защищают их от влияния пассивного курения дома. Результаты исследования, проводившегося в 14 странах с высоким уровнем потребления табака, показали, что почти половина женщин репродуктивного возраста сталкивается с пассивным курением у себя дома [42, 140].

В последние годы во всем мире осуществлено множество медико-социальных исследований, развивших и углубивших представление о вредном влиянии активного и пассивного табакокурения на течение и исход беременности [11, 13, 32, 37, 53, 59, 60, 67, 88, 102, 103, 104, 107, 108, 110, 111, 115, 117, 121, 125].

### **1.1.1. Состав и патофизиология воздействия табачного дыма на организм**

В табачном дыме содержится около 7 000 химических компонентов, многие из которых являются фармакологически активными, токсичными, мутагенными, канцерогенными и свободно проходящими через плацентарный барьер [67].

Несмотря на многообразие химических соединений, в табачном дыме главным веществом, оказывающим фармакологическое воздействие, которое присуще табаку, является никотин – один из самых известных ядов [67].

Никотин – алкалоид, который содержится главным образом в листьях и семенах различных видов табака. Он является жидкостью с неприятным запахом и жгучим вкусом. При курении табака никотин проникает с дымом в дыхательные пути, всасываясь слизистыми оболочками, оказывает сначала возбуждающее (состояние приятного расслабления, релаксации), а затем (при применении больших доз) – парализующее действие [67].

Эффекты никотина на плод обусловлены прямым возбуждающим действием на Н-холинорецепторы клеток мозгового вещества надпочечников, что стимулирует выброс последними катехоламинов. Адреналин и норадреналин, возбуждая б-адренорецепторы миокарда, способствуют увеличению силы и частоты сердечных сокращений, а стимуляция α-адренорецепторов сосудов пуповины, плаценты и внутренних органов плода ограничивает приток богатой кислородом крови к тканям плода. Кроме того, возбуждение б-адренорецепторов жировой ткани стимулирует ее распад, что обуславливает потенциальное развитие гипотрофии плода [59, 67].

Отдаленные эффекты связаны с другими компонентами табачного дыма. Смолы содержат 43 канцерогена и коканцерогена, которые приводят к злокачественным заболеваниям. Окись углерода и окислительные газы способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний [67].

Монооксид углерода (СО) обладает очень высоким сродством к гемоглобину (в 300 раз большим, чем O<sub>2</sub>), необратимо связывается с гемоглоби-

ном, образуя комплекс – карбоксигемоглобин (HbCO). Карбоксигемоглобин не способен транспортировать и отдавать кислород, следствием чего является развитие гемической гипоксии [122].

Основными мишенями воздействия компонентов табачного дыма являются легкие, сердечно-сосудистая, мочеполовая и пищеварительная системы. Хроническая интоксикация табаком обуславливает 80 % всех случаев смерти от рака легких, 75 % случаев смерти от хронических обструктивных заболеваний легких и 25 % случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [67, 133].

Курение является одним из факторов, приводящих к гипоксии плода, что обусловлено нарушением маточно-плацентарного кровообращения, развитием ПН, повышенным образованием карбоксигемоглобина и снижением парциального давления кислорода в крови женщин. При курении к плоду проникает до 18 % никотина, поступающего в организм беременной, так как плацента хорошо для него проницаема [9, 10, 12, 59, 101, 113].

Еще одно вещество, которое проходит через все фильтры, – радиоактивный изотоп полония, полоний-210. Поскольку радиоактивные изотопы, в частности полоний-210, способны поражать формирующиеся у плода половые клетки (особенно женские), то из этого однозначно следует: курящая беременная женщина наносит вред не только своему будущему ребенку, но и своим потомкам, вызывая нарушения в наследственном аппарате, которые могут проявиться через поколения [67, 122].

Несмотря на актуальность данной темы, вопросы исследования социального статуса и его связи с особенностями течения беременности и родов у курящих женщин, освещены недостаточно [9].

### **1.1.2. Влияние табакокурения на здоровье матери, плода, течение беременности и родов**

Активное или пассивное табакокурение является одним из факторов риска бесплодия у женщин. По данным Р. Карсона и соавт. (2004), курящие

женщины имеют на 60 % больше шансов стать бесплодными по сравнению с некурящими [67].

Патология беременности, обусловленная курением, остается предметом пристального изучения.

Н.А. Бессоловой и соавт. (2008) были проанализированы особенности течения беременности и родов у 53 женщин, страдающих никотиновой зависимостью. Установлено, что курение во время беременности приводит к таким осложнениям, как развитие хронической ПН и хронической внутриутробной гипоксии плода [9, 10].

Осложнения беременности (угроза прерывания, анемия, преэклампсия) и осложнения родов (аномалии родовой деятельности, гипоксия плода) у курящих женщин наблюдаются в 1,5–2 раза чаще, чем у некурящих. При этом угроза прерывания беременности и анемия имеют более тяжелое течение и труднее поддаются терапии [37, 67, 111].

К. Hayashi и соавт. (2010) детально проанализировали течение и исходы 180 855 беременностей. У 5,8 % активно курящих женщин статистически достоверно часто отмечается риск преждевременных родов, хориоамнионита, гипертензии беременных [115].

По данным ВОЗ (2013), курящие беременные и роженицы имеют высокий риск формирования ПН, преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты или ее предлежания. Следствием перечисленных осложнений является рождение детей с низкой массой тела для данного гестационного срока, либо наличие врожденных аномалий у плодов (расщепление губы и др.), а в ряде случаев и мертворождения. После рождения у детей матерей, куривших во время беременности, чаще регистрируется синдром внезапной детской смерти [139].

По данным Е.Э. Гродницкой (2013), у беременных с никотиновой зависимостью нарушения в фетоплацентарной системе наблюдаются в 7,3 раза чаще, чем у женщин без вредных привычек [21].

По сведениям А.А. Оразмурадова (2013), в анамнезе у курящих беременных был выявлен медицинский аборт или самопроизвольный выкидыш (1 и более). У 44 % женщин отмечались преждевременные роды, у 32 % женщин – неразвивающаяся беременность [60].

В условиях физиологически протекающей беременности на фоне накопления в организме беременной и плода избыточного количества продуктов промежуточного, конечного или извращенного метаболизма, оказывающих токсическое действие на органы и системы жизнеобеспечения, происходит развитие синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) [67].

Табакокурение во время беременности оказывает также негативное влияние на систему крови и гемостаза, иммунную систему [67, 73, 106, 121, 132].

Неонатальная адаптация представляет собой сложную последовательность приспособительных процессов, приобретающих при воздействии метаболитов табачного дыма патологическую направленность. Расстройства неонатальной адаптации, возникающие на фоне пассивного курения плода, требуют всестороннего изучения и дальнейшего уточнения.

По данным Л.Г. Бочковой (2008), наиболее частыми формами расстройств неонатальной адаптации являются нарушения билирубинового и липидного обменов, токсико-метаболической энцефалопатии, СЗРП [13].

Неблагоприятные исходы беременности из-за курения проявляются в основном во II и III триместрах. Известно, что если женщина прекращает курить в течение первых трех месяцев гестации, то риск рождения младенца с низкой массой тела значительно снижается. Полный отказ от вредной привычки во время беременности позитивно влияет на массу тела новорожденного [67].

При табакокурении во время беременности в крови плода происходит накопление карбоксигемоглобина, никотина, тиоцината, тяжелых металлов, формируется СЗРП, либо табачный синдром со специфическим фенотипом и церебральными расстройствами, нарушениями постнатальной адаптации [56, 75].

Установлено, что чем больше сигарет женщина курит в течение беременности, тем больше дефицит массы тела новорожденного [67].

Определено, что у детей с низкой массой тела, рожденных от курящих матерей, в зрелом возрасте повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, АГ, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперхолестеринемии, дисбаланса липопротеинов, что является одним из важнейших факторов риска развития метаболического синдрома, заболеваний печени [67].

### ***Нервная система новорожденного***

Согласно научным данным, перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) является самым частым осложнением периода новорожденности у детей от матерей с никотиновой зависимостью.

На выраженные изменения в неврологическом статусе и серьезные отдаленные последствия табакокурения у беременных женщин указывают многие авторы [29, 30, 46, 47, 56].

У 65 % новорожденных с СЗРП имеются перинатальные осложнения, возникающие вследствие нарушения функционального созревания ЦНС, играющей основную координирующую и интегрирующую роль в процессах развития и функционирования других органов и систем в антенатальном периоде. В раннем неонатальном периоде это приводит к нарушению становления тонических и рефлекторных реакций, а в последующей жизни у таких детей нередко наблюдаются неврологические нарушения – от минимальных мозговых дисфункций до значительных психомоторных и соматических расстройств [35].

У новорожденных, родившихся от курящих матерей, возникают затруднения адаптации к внеутробной жизни, может развиваться табачный синдром плода, включающий в себя специфический фенотип и церебральные нарушения: задержка внутриутробного развития и малые аномалии развития [10, 13, 32].

У женщин, которые курили во время беременности более 10 сигарет в день, окружность головы новорожденного составляла менее 32 см, а отстаивание размеров черепа возрастало в 1,52 раза, что свидетельствует о негативном влиянии курения на развитие головного мозга ребенка. Прекращение курения не позднее 32 недель беременности позволяет достоверно снизить различия в размерах головы детей. Курение матери также может влиять на функции головного мозга ребенка. В экспериментах на животных, проведенных Т.А. Slotkin (1987), было доказано, что воздействие никотина оказывает тератогенное воздействие на внутриутробное развитие нейронов головного мозга [67].

### ***Курение и врожденные пороки развития плода***

Табакокурение матерей во время беременности приводит к повышению риска возникновения врожденных пороков развития (ВПП) плода. По данным исследования, проведенного К. Kallen (2000) в Швеции и базировавшегося на материалах 413 811 детей, матери которых курили в начале беременности, было обнаружено повышение частоты множественных пороков развития на 15 % [67, 118].

Врожденные пороки, связанные с материнским курением, разнообразны. По сведениям К. Kallen (1997), с курением матери могут быть связаны редуцированные пороки конечностей у плода (отсутствующая или более короткая конечность), пороки развития почек (увеличение риска на 30 и 20 %) [67, 118].

Несколько позднее в исследовании, проведенном в Шотландии, L. Ronfani (2004) были проанализированы все случаи расщелин губы или твердого неба за 10-летний период. При этом установлено, что курение матери на ранних сроках беременности (6–8 недель), когда происходит формирование неба, повышало риск развития данных дефектов в 3 раза. Риск порока тем выше, чем больше сигарет выкуривала мать [67, 120, 130].



J. Little и соавт. (2004) показали, что у курящих во время беременности матерей увеличивается риск развития у детей «заячьей губы» на 34 % и «волчьей пасти» – на 22 % [67, 123].

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между курением матери во время беременности и врожденными дефектами сердечно-сосудистой системы новорожденного [67, 133].

Существуют работы, подтверждающие, что курение матери увеличивает риск развития у плода дефектов стопы (косолапость), краниостозиса, гастрошизиса, синдрома Дауна, крипторхизма и гипоспадии. В основе механизмов ВПР лежат гипоксия плода, нарушение его питания, а также влияние компонентов табачного дыма [67].

Кроме того, воздействие табачного дыма на плод может приводить к задержке роста легких и, как следствие, развитию респираторных заболеваний (например, астмы, бронхолегочной дисплазии, ХОБЛ), особенно у детей младшего возраста. Это оказывает негативный эффект на респираторное здоровье в течение всей жизни ребенка. Кроме того, курение матери во время беременности повышает риск детской смертности от причин, связанных с респираторными заболеваниями [67, 102, 117, 125].

По данным О.Н. Аржановой (2010) и др., перинатальная смертность у женщин, перенесших ПН во время беременности, составляет среди доношенных новорожденных 10,3 ‰, среди недоношенных – 49,3‰ [2, 23, 35, 100, 101].

В исследовании Т.С. Marufu и соавт. (2015) было доказано, что курение во время беременности на 41 % увеличивает риск мертворождений [125].

## **1.2. Современные терминологические, статистические и этиопатогенетические аспекты плацентарной недостаточности**

ПН остается одной из актуальных проблем акушерства, достигая 40 % в структуре осложнений беременности без тенденции к снижению и являясь

основой СЗРП, высокого уровня перинатальной заболеваемости и смертности, нарушений нейропсихического развития и адаптации детей [37, 62, 81].

Впервые понятие о ПН появилось в современном акушерстве в 1973 г. на I Международном симпозиуме, посвященном этой проблеме [35].

При различной патологии частота ПН колеблется от 24 до 86 % и имеет четкую тенденцию к росту [18, 35, 49].

В настоящее время доказано, что СЗРП является проявлением субкомпенсированной или декомпенсированной ПН. Так, по данным ВОЗ, число новорожденных с СЗРП колеблется от 6,5 % в развитых странах Европы и до 31,1 % – в Центральной Азии. В США СЗРП встречается в 10–15 % родов, при этом выраженная интранатальная гипоксия наблюдается у 30 % новорожденных. В России этот синдром отмечается в 2,4–17 % случаев [35, 100, 101].

ПН имеет мультифакторную этиологию. Нарушения формирования плаценты обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы беременной (пороки сердца, недостаточность кровообращения, АГ и гипотензия), патологией почек, печени, легких, крови, хронической инфекцией, заболеваниями нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников), акушерско-гинекологической патологией, социально-бытовыми факторами и целым рядом других патологических состояний [28, 72, 80, 99].

Одним из наиболее значимых патогенетических факторов, приводящих к развитию ПН, является недостаточность инвазии цитотрофобласта. Если к окончанию I триместра беременности не полностью реализуется первая волна инвазии, то уже с ранних сроков беременности имеет место сниженный объем притекающей материнской крови к плаценте. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий сосуды сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластичные мембраны. Узкий просвет спиральных артерий, их резистентность и чувствительность к сосудодвигательным раздражителям препятствуют нор-

мальному кровотоку, что не обеспечивает адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения и в конечном итоге приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин.

Нарушение кровотока в спиральных артериях сопровождается также геморрагическими нарушениями в межворсинчатом пространстве. Патология спиральных артерий может привести как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту [65].

Немаловажное значение в патогенезе ПН отводится и состоянию ворсинчатого дерева, определяющего второй этап транспорта в плаценте. Известно, что различные типы ворсин обладают существенными различиями в способности транспорта кислорода и питательных веществ. В связи с этим очевидно, что нарушение формирования ворсинчатого дерева может сопровождаться такими проявлениями ПН, как внутриутробная гипоксия и СЗРП [48].

От процессов ангиогенеза и васкулогенеза напрямую зависит нормальное развитие плаценты. Васкулогенез – образование и развитие кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников, тогда как ангиогенез – это создание новых сосудов из уже существующих сосудистых структур, которые в период беременности последовательно отражают формирование сосудистой системы зародыша и плаценты [105]. Оба процесса имеют решающее значение, потому что от них зависит эффективная транспортировка кислорода, питательных веществ и выведение продуктов обмена веществ [76].

Многие отечественные и зарубежные исследователи отводят важную роль в развитии ПН дисбалансу проангиогенных и антиангиогенных факторов [76, 113].

Инициация, развитие и завершение ангиогенеза в плаценте зависит от баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в микроокружении эндотелиальных клеток. С одной стороны, особое значение для развития сосудистой сети плаценты и ее нормального функционирования имеют факторы, стимулирующие пролиферацию эндотелиальных клеток и увеличиваю-

щие их жизнеспособность. С другой стороны, апоптоз эндотелиальных клеток – физиологический процесс, необходимый для нормального развития сосудистой сети плаценты путем ангиогенеза и ремоделирования сосудов [76].

Ряд исследователей полагает, что плацента является пусковым механизмом для возникновения повреждения эндотелиальных клеток. Ишемизированная плацента продуцирует различные факторы, которые способны вызвать повреждение эндотелиальных клеток и привести к дисбалансу сосудистых факторов роста, что способствует дальнейшему прогрессивному нарастанию тяжести ПН [129].

Развивающаяся дисфункция метаболических процессов на фоне гипоксии при ПН, которая выявлена в ряде исследований, может служить основой активации иммунопатологических процессов у матери и плода и способствовать развитию неблагоприятных исходов беременности [28, 69, 78].

Большинством исследователей признано, что при формировании ПН в спиральных артериях развивается эндотелиальная дисфункция, которая приводит к прогрессирующему нарушению кровотока в сосудах матки и патологическому метаболизму у плода на фоне гипоксии [28, 78, 80].

Кроме того, по степени выраженности ЭД, которая лежит в основе патогенеза ПН, можно судить о степени тяжести патологического процесса и строить прогнозы относительно дальнейшего течения и исхода заболевания. Этими обстоятельствами продиктована необходимость поиска методов, позволяющих оценить состояние сосудистого эндотелия [2,13, 35, 37].

Таким образом, детальное изучение основ фетоплацентарного ангиогенеза, причин нарушений формирования плаценты и развития плода позволит разработать комплекс мероприятий по ранней диагностике ПН для определения оптимальной тактики ведения беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

### **1.3. Особенности нового подхода к диагностике и прогнозированию развития плацентарной недостаточности при табакокурении**

В последние годы ведутся активные разработки новых путей коррекции метаболических, гемореологических, гормональных, иммунологических расстройств, сопровождающих хроническую ПН [1, 3]. К сожалению, подобные поиски не всегда позволяют достичь желаемого результата.

При использовании для диагностики ПН ультразвукового исследования и доплерометрии, как правило, клиницисты встречаются уже с фактом наличия проявлений ПН – СЗРП.

При ультразвуковой био- и плацентографии диагностика ПН составляет 55 %, а при кардиотографии и доплерометрии сосудов системы «мать – плацента – плод» – 42,9 %, и только при выраженной патологии информативность этих тестов повышается до 83,3 % [34, 54, 71].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что для профилактики осложнений ПН важным является поиск новых диагностических критериев, которые позволили бы своевременно выявить пациентов с риском возникновения ПН, прогнозировать и диагностировать ее проявления на доклиническом этапе. Это позволит в ряде случаев проводить коррекцию осложнений.

В связи с этим возникла необходимость поиска новых способов диагностики и прогнозирования, а также повышения чувствительности существующих методов инструментального и лабораторного контроля за состоянием фетоплацентарного комплекса, особенно в группе высокого риска по возникновению ПН, в том числе у курящих беременных.

В современной клинической практике крайне актуальна оценка состояния микроциркуляции крови и тестирование микроциркуляторных расстройств в диагностике самых различных заболеваний [33]. Одним из таких методов изучения является ЛДФ.

Противопоказаний к применению метода ЛДФ как неинвазивного способа функциональной диагностики состояния микроциркуляции не существует.

вует. Применение ЛДФ позволяет оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови и тем самым повысить качество диагностики различных заболеваний, выявляя их на этапе доклинических проявлений. Использование ЛДФ у курящих беременных позволит глубже понять патогенез возникающих расстройств микроциркуляции фетоплацентарного комплекса. Кроме того, появляется возможность динамической оценки микроциркуляции на протяжении беременности у пациенток группы риска [33, 40].

### **1.3.1. Возможности применение метода лазерной доплеровской флоуметрии в изучении дисфункции эндотелия**

ЛДФ как новая технология диагностики состояния эндотелия сосудов (ЭС) открывает широкие перспективы для ученых. Этот метод позволяет исследовать целый ряд обменно-динамических процессов в системе микроциркуляции в целом и в эндотелии в частности. Он хорошо себя зарекомендовал в экспериментальных исследованиях и клинической практике [16, 52, 55, 57].

Метод ЛДФ обладает неоспоримыми достоинствами, так как измерения осуществляются *in vivo* и неинвазивно. Он позволяет изучать влияние различных факторов, воздействующих на эндотелий, диагностировать поражение сосудов, получать оперативную информацию о состоянии сосудистого эндотелия в реальном масштабе времени и осуществлять длительный его мониторинг. Многие авторы указывают на то, что этот метод является объективным, точным, воспроизводимым и высокочувствительным по отношению к малейшим изменениям кровотока, в самоорганизацию которого большой вклад вносит эндотелиальная активность [33, 40, 55].

Применение ЛДФ позволило создать базу для более глубокого понимания патогенеза ЭД, повысить качество диагностики различных заболеваний, обнаружить их на более ранних стадиях, осуществлять объективный контроль над проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств [33, 40, 55].

Метод ЛДФ основывается на оптическом (неинвазивном) зондировании тканей гелий-неоновым лазером и последующей регистрации излучения, отраженного от подвижных и неподвижных компонентов ткани. Отраженное от статических (неподвижных) компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а при отражении от движущихся объектов (эритроцитов в капиллярах) имеет место изменение частоты отраженного светового сигнала – эффект Доплера. На этом эффекте основано определение обобщенного показателя микроциркуляции (ПМ), который складывается из средней перфузии зондируемого участка ткани за определенный промежуток времени и ритмических колебаний скорости движения эритроцитов, обусловленных активными и пассивными факторами [16, 33, 40, 55].

Ритмическая структура флуксуций есть результат интегральной суперпозиции активных (эндотелиального, нейрогенного, миогенного) и пассивных (респираторного, кардиального) факторов.

Активные факторы контроля микроциркуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент. Пассивные факторы вызывают колебания кровотока вне системы микроциркуляции.

Ритмическая характеристика колебательных процессов в системе микроциркуляции имеет значимую диагностическую ценность. Так, потеря или, напротив, появление в доплерограмме тех или иных колебаний кровотока связано с определенными симптомами расстройства периферического кровотока и нарушением трофики в тканях.

В результате спектрального разложения ЛДФ-граммы на гармонические составляющие можно дифференцировать различные ритмические компоненты флуксуций. Диагностическое значение эндотелиальных ритмов заключается в оценке ЭД по относительному изменению амплитуд этих ритмов [33, 40, 55].

Медленные волны флуксуций ( $\alpha$ -ритмы) относятся к механизму активной модуляции кровотока в системе микроциркуляции со стороны путей

притока крови и по своей природе связаны с ритмической активностью собственных компонентов микроциркуляторного русла, а именно – локальных пейсмекеров внутри гладких мышечных волокон артериол и артериолярных участков артериоло-венулярных анастомозов. Низкочастотные ритмы являются преобладающими в доплерограмме [33, 40, 55].

Быстрые (высокочастотные) ритмы обусловлены распространением в микрососуды волн со стороны путей оттока крови и перепадом давления в венозной части кровеносного русла. Появление высокочастотных ритмов при этом связывается с передаточной пульсацией венозного кровотока в зависимости от его изменения при дыхании. У здоровых лиц данный вид колебательного процесса в микроциркуляторном русле четко различить, как правило, не удастся. Эти ритмы становятся выраженными или даже преобладают в структуре амплитудо-частотного спектра при значительном застое крови в венах или при ишемизации тканей.

Пульсовые ритмы (кардиоколебания) обусловлены изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах, вызванными перепадами систолического и диастолического давления. Анализ характера распространения дыхательных и пульсовых колебаний позволяет судить о наличии патологических изменений в стенках сосудов [33, 40, 55].

Целью исследования микроциркуляции методом ЛДФ является определение усредненного показателя – перфузии (пропорциональной средней скорости эритроцитов) и частных показателей кровотока, связанных с ней.

Метод и приборы ЛДФ при необходимости успешно применяются совместно с другими существующими методами и приборами по оценке микроциркуляции, что не вызывает противоречий в результатах исследований, а, наоборот, подтверждает эффективность метода. Безусловно и то, что этот метод математически обоснован, о чем свидетельствует наличие внушительного количества источников [33].

Между тем имеющиеся научные данные позволяют полагать, что результаты исследований эндотелия методом ЛДФ могут и должны быть поло-



жены в основу адекватной оценки функционального состояния сосудистого эндотелия при различной патологии, в том числе и при ПН.

ЛДФ успешно применяют в оценке состояния микроциркуляции у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также с поражениями системы микроциркуляции в диабетологии, онкологии, урологии, офтальмологии, гастроэнтерологии, дерматологии, стоматологии, педиатрии, акушерстве и гинекологии, при инфекционных заболеваниях [5, 6, 8, 14, 16, 17, 20, 31, 33, 36, 40, 45, 54, 55, 57].

В научных работах говорится о достоинствах применения ЛДФ в оценке микроциркуляции. Тем не менее, в статье В.В. Баранова (2013) поставлена под сомнение эффективность метода ЛДФ и его достоверность [7, 99]. Основным объектом критики ученого является теоретическая часть ЛДФ.

Автор полагает, что данные, полученные прибором ЛДФ, являются случайными величинами и не подлежат интерпретации. В статье, кроме оценки методических основ ЛДФ, присутствует критика обобщенного показателя микроциркуляции – перфузии, который используется в настоящее время в медицинской диагностике [7, 99].

По мнению В.В. Баранова (2013), невозможно определить скорость движения тока крови (эритроциты) в микрососуде. Изложенная точка зрения находится в противоречии с пониманием этого процесса другими исследователями – клиницистами [7]. Так, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров (2005), производители приборов ЛДФ, не заявляли об измерении абсолютных скоростей эритроцитов, тем более в отдельном капилляре [40, 99].

Кроме того, В.В. Баранов считает, что показатель перфузии не имеет диагностической значимости, поскольку могут изменяться ее аргументы, при этом значение самой функции может и не меняться [7]. Это вступает в противоречие с точкой зрения клиницистов. Полученная функция перфузии (ЛДФ-грамма) при необходимости может быть легко подвергнута спектральному анализу [99].

Утверждать, что метод ЛДФ некорректен, так как перфузия не дает значения абсолютной скорости эритроцита в отдельном капилляре, не совсем правомочно. Цель метода – измерение другой физической величины.

По мнению В.В. Баранова, невозможно выделить из сигнала перфузии факторы, воздействующие на микроциркуляцию, а именно: активные (эндотелиальный, миогенный и нейрогенные механизмы) и пассивные (пульсовая и дыхательная волны) [7].

С точки зрения спектрального анализа, разложение сложного (нестационарного) сигнала по частотам – стандартная задача, которая решается с помощью известных алгоритмов и средствами программного обеспечения современных компьютеров. Противник метода ЛДФ недооценивает возможности спектрального и статистического анализа в применении к обработке доплерограмм [99].

Несмотря на попытки некоторых клиницистов утверждать неэффективность применения ЛДФ и отсутствие его внедрения в клиническую практику, данный метод находит все более широкое применение в различных областях медицины.

При изучении научной литературы информация об использовании ЛДФ в акушерстве и гинекологии оказалось немногочисленной. Так, в 2002 г. методом ЛДФ И.Ф. Фаткуллиным и соавт. (2002) было изучено состояние микроциркуляции у беременных с отеками. При этом оказалось, что у пациенток с отеками отмечалось увеличение вклада активных (вазоконстрикторных) и снижение пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции кровотока в системе микроциркуляции, что выражалось в повышении микрососудистого тонуса, спазме артериол за счет изменения миогенной и нейрогенной активности [89].

Е.В. Бурова (2008) применила метод ЛДФ в оценке состояния микроциркуляции больных с острым воспалением органов малого таза [14].

А.Х. Гайдарова (2013) применила ЛДФ у гинекологических больных с эндометритом в позднем репродуктивном возрасте [17].

Методом ЛДФ С.В. Лапеко и Л.А. Бахмутова (2013) исследовали микроциркуляцию кожи у доношенных новорожденных детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода. При этом оказалось, что средние значения перфузии тканей, а также все показатели амплитудно-частотного анализа в группе детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, значительно ниже, чем у здоровых детей [45].

Ряд работ об использовании ЛДФ посвящено оценке состояния микроциркуляции крови при курении. Так, в работе Н.В. Горбунова и соавт. (2012) изучена микрососудистая реактивность у курящих студентов-медиков. При анализе полученных данных сделаны выводы о негативном влиянии табакокурения на вазодилатирующую функцию сосудистого эндотелия у соматически здоровых молодых людей [20].

В то же время анализ научной литературы показал, что исследований, посвященных комплексной оценке микроциркуляторных и эндотелиальных нарушений у беременных на фоне табакокурения, не существует.

### **1.3.2. Применение структурного анализа биологических жидкостей в диагностике плацентарной недостаточности**

Российскими учеными В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной в начале 90-х гг. XX века была разработана новая методика диагностики и прогноза патологических состояний, основанная на получении информации на уровне молекулярных нарушений при фазовом переходе БЖ в твердое состояние путем дегидратации в специальных условиях [22, 44, 92, 93, 95, 96].

БЖ, несущие информацию о процессах, которые происходят в организме, издавна служили объектом исследования в медицине.

К БЖ относятся сложные полидисперсные неклеточные составные части организма с неустойчивыми связями входящих в них компонентов: плазма крови, лимфа, цереброспинальная жидкость, моча, секреты эндокринных желез и др. [15,17, 82, 95, 96].

Анализ различных БЖ человека дает информацию о состоянии организма, причем каждая БЖ содержит уникальные данные, а их совместное рассмотрение позволяет получить более широкую информацию о состоянии организма [24, 38].

БЖ играет роль функционального системообразующего фактора, связывающего все его пространственно-временные структуры. В связи с тем что БЖ не имеют устойчивых связей в своей структуре, появление во внутренней среде организма новой химической субстанции находит отражение в фации БЖ в виде фиксированных контракционных аутоволн.

Принципиально новой и доступной является технология морфологической оценки БЖ – «Литос-система», разработанная академиком В.Н. Шабалиным и профессором С.Н. Шатохиной, которые определили новое научное направление в медицине [85, 95, 96].

Предлагаемая технология включает в себя два способа дегидратации: «клиновидную» и «краевую». Информация, полученная данными методами, дополняет друг друга, дает комплексную характеристику степени устойчивости физиологического состояния организма, видов и тяжести протекающих патологических процессов, позволяет оценить их динамику, эффективность применяемой терапии, прогнозировать течение и исход заболевания [96].

Технические приемы клиновидной дегидратации основаны на испарении капли исследуемой БЖ, лежащей на горизонтальной плоскости. Полная потеря воды тест-каплей приводит к образованию на поверхности предметного стекла тонкой пленки – фации, на которой фиксируется рисунок взаимодействия элементов, входящих в состав жидкости.

Фация (от лат. *facies* – наружность, форма) – сухая структурированная пленка капли БЖ, полученная с помощью метода клиновидной дегидратации. Этот метод является способом дегидратации БЖ, размещенной на плоскости. При этом образуется капля, имеющая на поперечном срезе форму клина, что создает условия для неравномерной скорости дегидратации в радиальном направлении. Это вызывает осмофоретическое перемещение растворенных ве-

ществ в объеме дегидратируемой капли в соответствии с их физико-химическими параметрами и формирование четких, строго индивидуализированных структур, соответствующих состоянию организма, из которого была получена БЖ [24, 93, 95].

К настоящему времени выделено четыре типа системной организации СПК: радиальный, частично-радиальный, иррадиальный и циркулярный [24, 93, 95].

При исследовании СПК показателем нормы принято считать радиальный тип фации. В качестве варианта нормы рассматривается и частично-радиальный тип фации, имеющий высокую степень упорядоченности основных структурных элементов: секторов, конкреций и отдельностей.

Иррадиальный и циркулярный типы фаций – это патологически измененное структурирование фаций, которое характеризуется нарушением распределения трещин от периферической зоны к центру и проявляется в виде расположений трещин хаотично и параллельно краю.

Кроме того, в ходе научных работ были выделены подсистемные патологические структуры [24, 93, 95]:

- маркеры интоксикационного процесса (токсические бляшки, складки белковой зоны, тупиковые трещины);
- маркеры острых и хронических воспалительных процессов (языковые структуры);
- маркеры процессов склерозирования (листовидные структуры);
- маркеры гипоксических и ишемических процессов в тканях (жгуты-образованья, циркулярный тип фации);
- маркеры ангиоспазма и нарушения микроциркуляции (гребешковые структуры, «трещины серебра»);
- маркеры некробиоза (серповидные элементы);
- маркеры напряженности адаптационных механизмов гомеостаза (трещины-закрутки);

- маркеры застойных явлений в организме (трехлучевые трещины);
- маркеры, свидетельствующие о глубоких метаболических нарушениях в организме (двойная фация, иррадиальная фация, дихотомии).

Краевая дегидратация – это метод для изучения организации подсистемных структур БЖ с помощью аналитической ячейки.

При краевой дегидратации капля исследуемого материала помещается между предметным и покровным стеклами для создания аналитической (оптической) ячейки, в которой обеспечивается постепенное (в течение 48–72 часов) испарение воды из данного образца. В этих условиях белково-липидные комплексы, содержащиеся в БЖ, остаются неподвижными, создают центры кристаллизации и трансформируются в структуры определенной конфигурации и размера [24, 38].

По данным В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной (2009), в аналитической ячейке СПК у здоровых людей определяются только базисные и вторичные морфотипы. Вторичные морфотипы характеризуются незавершенными формами сферолита, добавочными фрагментами, связанными с телом сферолита, а также игольчатыми и дендридными образованиями. Если базисные морфотипы характерны для людей с физиологически устойчивым состоянием гомеостаза, то наличие вторичных морфотипов указывает на процессы адаптации организма к изменениям внутренней среды в границах нормы. Появление атипичных морфотипов в исследуемом объекте наряду с базисными и вторичными свидетельствуют о выраженном нарушении механизмов гомеостаза [93].

Предложенный метод исследования БЖ позволяет осуществлять раннюю диагностику патологических состояний на уровне молекулярных нарушений и своевременно принимать меры. Морфологические параметры БЖ имеют достаточно четкие отличительные особенности и могут быть использованы в качестве индикатора патологических отклонений в различных органах и системах, степени устойчивости гомеостаза, биологического возраста,

оценки проводимой терапии, выбора оптимальных терапевтических режимов [44, 51].

Высокая информативность технологии «Литос-система», уникальность и высокая достоверность получаемых результатов, ее простота, доступность, экономичность открывает широкие перспективы этому направлению в клинической медицине. Предлагаемая технология является принципиально новой. По оценкам зарубежных и отечественных экспертов-патентоведов, она не имеет мировых аналогов, а также противопоказаний к применению.

Сегодня морфология БЖ – быстро развивающийся способ диагностики акушерских и гинекологических заболеваний, несущий большой объем информации о состоянии репродуктивной функции женщин [27, 93]. Так, для выявления гиперплазии эндометрия различной степени выраженности Л.В. Дикаревой и соавт. (2006, 2009) впервые было предложено проведение структурного анализа менструальных выделений и эндометриальных смывов [24, 25, 26, 27].

Е.Г. Шваревым и соавт. (2008, 2011) были представлены результаты биохимического и морфоструктурного исследования БЖ (СПК, эндометриальных смывов и менструальных выделений) больных с воспалительными заболеваниями, доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки [24, 27, 97, 98].

Морфологическое исследование фации сыворотки крови беременной женщины методом клиновидной дегидратации также позволяет выявить нарушения микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Патогенез ПН находит отражение в особенностях морфологической картины сыворотки крови в виде определенных патологических маркеров, некоторые из которых являются прогностически неблагоприятными признаками течения беременности и состояния новорожденного [43].

Рядом исследователей предложено выявление патологических маркеров, свидетельствующих о развитии ПН. Авторы не только смогли оценить состоя-

ние гомеостаза беременных, но и с помощью указанного метода провели мониторинг его изменения в процессе лечения [24, 38, 43, 84, 94, 96].

В акушерской практике анализ морфологических особенностей твердой фазы БЖ был применен с целью создания новых технологий динамического наблюдения за течением беременности, прогнозирования ее исхода и родов, оценки состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных. Объектами изучения при этом являлись СПК, околоплодные воды и моча [24].

Ряд работ посвящен изучению процессов самоорганизации БЖ у беременных с экстрагенитальной патологией. Определены особенности структуропостроения СПК и мочи при гликемии, глюкозурии, диабетической нефропатии, гипоксических состояниях в органах, урогенитальной инфекции [24, 43, 68, 82, 84, 85, 86].

Т.В. Кузнецова (2003), Л.И. Трубникова и соавт. (2001, 2005), С.В. Чермных (2011) изучив морфологическую картину СПК здоровых беременных, установили, что фации при нормально протекающей беременности характеризовались радиальной и частично-радиальной симметрией расположения и правильной геометрией основных элементов. Такое структуропостроение твердой фазы СПК авторами характеризовалось как физиологическое [24, 43, 84, 86, 91].

А.Ю. Скобенников и соавт. (2011) установили отличительные особенности структурных композиций фаций СПК в различные сроки беременности. Было выявлено, что дегидратированные капли СПК женщин на ранних сроках беременности (до 7 недель) и небеременных имели сходные структурные характеристики. К 10 неделе беременности основным структурным элементом становилась отдельность. При этом на фоне сохранения радиального рисунка фации количество других ее основных элементов, секторов и конкреций заметно уменьшалось. К концу I триместра беременности происходила полная смена радиального типа фации на циркуляторный тип. Данные изменения морфологической картины СПК сохранялись на протяжении всей последующей беременности [74].



При исследовании околоплодных вод у здоровых беременных методами клиновидной и краевой дегидратации были определены основные структурные показатели твердой фазы данной БЖ в норме [24, 43, 84, 86].

Изучая особенности морфологической картины СПК у женщин с ПН на фоне урогенитальной инфекции (УГИ), Т.В. Кузнецова (2003) в 93,1 % случаев наблюдала маркер воспаления, представленный в виде языковых структур различной степени выраженности: от четко сформированных (61,0 %) до «стертых», представленных в виде отдельных фрагментов языковых «полей» (39,0 %). Отмечено, что у беременных со «стертым» маркером воспаления в фациях СПК выявлялся также маркер интоксикации, токсические бляшки с вертикальной складчатостью (100 %) и маркер нарушения микроциркуляции, ангиоспазма – штриховые трещины и «гребешковые» структуры в краевой зоне (67 %). При исследовании локальной организации СПК беременных с ПН и УГИ определялись паутинчатый (31,0 %) и пластинчатый (72,4 %) морфотипы, свидетельствующие, по мнению авторов, о некробиотических процессах и выраженных нарушениях окислительно-восстановительного баланса в организме [25, 43].

Изучая ПН, возникшую на фоне преэклампсии, Т.В. Кузнецова (2003), Л.И. Трубникова и соавт. (2005) в фациях СПК, выявили структурные маркеры нарушения микроциркуляции и ангиоспазма, которые были особенно выражены у женщин с гипертензией. У 38,6 % женщин с ПН на фоне преэклампсии обнаружен маркер нарушения церебральной гемодинамики в виде жгутовых трещин в центральной зоне. При метаболических нарушениях, гипопроteinемии, высокой протеинурии, отеках в 79,5 % фаций СПК обнаружены токсические бляшки и дугообразная складчатость, при тяжелых формах преэклампсии была зарегистрирована «двойная фация». Исследование локальной организации СПК беременных с ПН с преэклампсией выявило паутинчатые структуры – маркеры нарушений окислительно-восстановительных процессов [24, 43, 86].

В фациях околоплодных вод беременных с ПН и преэклампсией определялась узкая белковая зона без трещин, а также отдельные конгломераты кристаллов солей в центральной зоне. При исследовании локальной организации околоплодных вод регистрировали паутинчатый морфотип, свидетельствующий о нарушении обменных процессов в тканях плода и плаценте [24, 43, 86].

И.М. Ордянец и М.Ю. Трайкова (2005) исследовали СПК и амниотическую жидкость у беременных в сроки беременности от 4 до 12 недель. В морфологической картине СПК у 80 % беременных определяли маркер гипоксии тканей [61].

При исследовании фаций СПК беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени С.В. Черных (2011) в 82,4 % случаев наблюдала отсутствие радиально-симметричного рисунка, доминирование асимметричных отдельностей и появление двойных фаций. У беременных с преэклампсией тяжелой степени отмечалась полная дезорганизация морфологической картины фаций СПК: полностью отсутствовали основные структурные элементы, а все поля фации занимали глыбчатые структуры. Автор связывала эти изменения с явлениями ЭИ, метаболическими нарушениями, дезорганизацией белковых, липидных и электролитных комплексов [24, 91].

Исследование О.Г. Тишковой (2014) СПК и аспирационной жидкости больных с неразвивающейся беременностью выявило особые образования в виде чужеродных полиморфных включений округлой формы – «дискообразные» структуры, которые регистрировались в 73,3 % случаев, тогда как у здоровых женщин данные структуры не встречались [24, 82].

А.Р. Зоева (2016) исследовала менструальные выделения при аномальных маточных кровотечениях у пациенток с хроническим эндометритом, при этом в фациях отмечалось преобладание маркера воспаления – языковых структур до 48,5 % случаев [24].

Ю.Ю. Ухановой (2016) было проведено исследование менструальных выделений при пролиферирующей миоме матки. В аналитических ячейках

фаций менструальных выделений отмечалось преобладание маркеров пролиферации (параллельные структуры) и гипоксии (волоконистые структуры) [87].

### **1.3.3. Гипоксия-индуцируемый фактор 2 $\alpha$ в диагностике плацентарной недостаточности**

Известно, что оксидативный стресс определяется как нарушение баланса прооксидантов и антиоксидантов в пользу первых, что может привести к клеточному повреждению.

Активные формы кислорода могут нарушать экспрессию ген/белок путем воздействия на внутриклеточные сигнальные каскады и в итоге изменять клеточный фенотип и функцию. Более того, они могут напрямую окислять клеточные компоненты, приводя к повреждению клетки, способствуя развитию и прогрессированию ряда заболеваний [136].

Несмотря на то что дисбаланс в системе «окислители – антиоксиданты» признается одним из важнейших этиопатогенетических факторов перинатальной гипоксии, сегодня существуют лишь немногочисленные данные научной литературы, демонстрирующие прямую взаимосвязь между уровнем активных форм кислорода в клетках и исходом беременности [19, 50, 116, 126, 138].

Реакция клетки на недостаток кислорода имеет особое значение для понимания патологических процессов, происходящих в организме. Несколько лет тому назад стало известно, что важнейшую роль в этих процессах играет кислородчувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью – гипоксия-индуцируемый фактор (hypoxia inducible factor – HIF). Этот транскрипционный фактор впервые был идентифицирован Г. Семензой с сотрудниками из университета Дж. Хопкинса в Балтиморе в 1992 году как регулятор экспрессии эритропоэтина. Наряду с другими недавно открытыми транскрипционными факторами, чувствительными к гипоксии, HIF считается ведущим транскрипционным регулятором генов мле-

копитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода [70, 120, 131].

Семейство HIF состоит из трех стабилизирующих гипоксию факторов: HIF-1, HIF-2 и HIF-3, реагирующих на разный уровень кислорода и обладающих разной временной реакцией. HIF связывается с элементами ответа на гипоксию в промоторах и тем самым регулирует более 200 генов, включая гены белков, участвующих в процессе ангиогенеза, осуществляющих вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз [70, 131].

Комплекс HIF является гетеродимером, состоящим из одной альфа-субъединицы (HIF $\alpha$ ) и одной бетасубъединицы (HIF $\beta$ ). HIF $\alpha$  существует в виде множества изоформ (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$ ) с различными биологическими свойствами.

Субъединица HIF-1 $\alpha$  является кислородчувствительной, она имеет специфическую функцию в стимулированной гипоксией генной регуляции и представляет собой мишень для кислородчувствительных сигнальных путей. Субъединица HIF-1 $\beta$  является кислороднечувствительным конститутивным ядерным протеином, который имеет различных партнеров димеризации в других системах генной регуляции. Обе HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  субъединицы подвергаются быстрой гипоксической белковой стабилизации и соединяются с идентичной мишенью в последовательности ДНК [70, 135].

HIF-2 $\alpha$ , 48 % аминокислот которого идентичны HIF-1 $\alpha$ , также индуцируется гипоксией, димеризуется с HIF-2 $\beta$  и активирует транскрипционные гены-мишени, часть из которых совпадает с мишенями HIF-1 $\alpha$ , а часть отличается от них. Экспрессия HIF-2 $\alpha$  определяется в эндотелиальных клетках сосудов, клетках, продуцирующих катехоламин, клетках почки и легкого в период эмбриогенеза, в опухоли-ассоциированных макрофагах [124].

Меньше данных имеется о HIF-3 $\alpha$ . Показана экспрессия мРНК HIF3 $\alpha$  в клетках легкого, мозга, сердца и почки. Хотя HIF-3 $\alpha$  активируется и димеризуется с HIF-1 $\beta$  в ответ на гипоксию, эксперименты с временной трансфекцией указывают на то, что HIF-3 $\alpha$  является негативным регулятором генов, ин-

дуцируемых гипоксией. Полагают, что HIF-3 $\alpha$  может быть маркером роста опухоли и ангиогенеза [128], для подтверждения этого положения необходимы тщательные исследования.

Биохимическое сравнение субъединиц HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  показало, что эти протеины имеют очень близкие биохимические свойства, но каждая субъединица контролирует весьма определенные биологические функции. Например, в процессе эмбриогенеза HIF-1 $\alpha$  имеет отношение к контролю васкуляризации, а HIF-2 $\alpha$  – к продукции катехоламинов [112, 137].

Существуют данные о том, что в культуре человеческих легочных эндотелиальных клеток белки HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  одинаково активировались гипоксией натрансляционном или посттрансляционном уровне. Вместе с тем они по-разному реагировали на продолжительную гипоксию [70, 135].

Достижения последних лет в области исследований механизмов регуляции активности HIF открывают новые возможности для понимания развития патофизиологических процессов и осуществления терапевтических вмешательств. Появляется все больше сведений о том, что активация HIF является протектирующим моментом при ишемических заболеваниях сердца [70].

Выраженная степень гипоксии может вызывать повреждения легочного эпителия и участвовать в развитии фиброза, поэтому в последние годы были осуществлены исследования по изучению возможного участия HIF-1 $\alpha$  в этих процессах. Их авторы сделали вывод о том, что целенаправленное воздействие на HIF, а именно торможение его активации, может быть новой стратегией, препятствующей деструкции альвеолярного эпителия при легочной патологии [119].

В различных условиях HIF-1 $\alpha$  может провоцировать как образование злокачественных опухолей, так и апоптоз. Существуют противоречивые данные о возможности использования этого фактора в качестве прогностического [134]. Повышенная экспрессия HIF-1 зарегистрирована при всех онкологических заболеваниях человека [70, 144], что подтверждается иммуногистохимическими изучениями биопсий опухолевых тканей [70].

Одной из областей применения новых знаний о HIF может быть и его использование в лечении болезни Паркинсона. В мозге постоянный уровень HIF-1 является ответственным за синтез эритропоэтина при гипоксии, который, по последним данным, оказывает положительный протектирующий эффект на больных с паркинсонизмом [70].

Исследовательских работ по изучению HIF-2 $\alpha$  в научной литературе не обнаружено.

### **Резюме**

Одним из актуальных вопросов акушерства является своевременная диагностика и определение тактики ведения беременных с ПН. Представленный научный обзор свидетельствует о том, что ПН представляет собой широко распространенную проблему во всем мире. В настоящее время, к сожалению, не выработано четких рекомендаций по вопросам ранней диагностики ПН.

Проблема диагностики ЭД, являющейся одной из основных причин развития ПН, на сегодняшний день остается нерешенной. Современная медицина нуждается в поиске новых диагностических технологий, которые с максимальной точностью и минимальными материальными и временными затратами могли бы достоверно (даже в поликлинических условиях) выявить наличие ЭД.

Научные данные последних лет свидетельствуют о высокой диагностической способности ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции. Учитывая результаты многочисленных исследований в различных областях медицины, в том числе и в области акушерства и гинекологии, приведенные в обзоре научной литературы, ЛДФ может быть использована для ранней диагностики ЭД у беременных с ПН.

Анализ научной литературы показал, что исследование морфологической картины БЖ с помощью технологии «Литос-система» позволяет получить интегральную оценку как локального, так и системного гомеостаза при

физиологических и патологических процессах репродуктивной системы, в том числе и для определения этиопатогенетических факторов развития ПН.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, в современном акушерстве сохраняется потребность в поиске новых способов диагностики нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса. В качестве таковых могут быть использованы ЛДФ, структурный анализ БЖ, а именно СПК и ПК, исследованные с помощью технологии «Литос-система». Кроме того, перспективным является определение в них уровня маркера гипоксии – HIF-2 $\alpha$ .

## ГЛАВА 2. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

### 2.1. Факторы риска развития и частота плацентарной недостаточности по результатам ретроспективного анализа

Для определения удельного веса ПН на фоне табакокурения и его влияния на течение беременности, родов и периода неонатальной адаптации новорожденных был проведен ретроспективный анализ статистических карт пациенток (учетная форма 096/у), родоразрешенных в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ за период 2009–2013 гг., и их новорожденных (учетная форма 097/у).

Всего проанализировано 19 200 историй родов. Лишь в 920 (4,8 %) историях был указан факт наличия табакокурения в анамнезе и на протяжении всей беременности (рисунок 1).

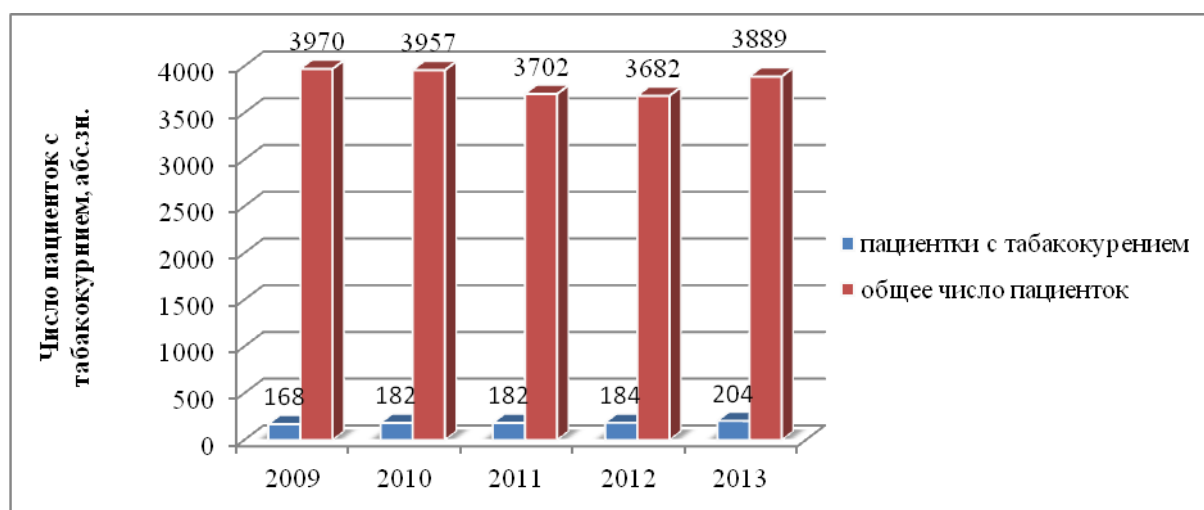


Рисунок 1 – Динамика количества пациенток с табакокурением среди пациенток ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, 2009–2013 гг.

На основании проведенного анализа установлено, что, несмотря на предпринятые в Российской Федерации антитабачные мероприятия, отмечалась тенденция к увеличению количества пациенток с табакокурением и ПН



на этом фоне. Так, в 2009 г. данная патология встречалась у 4,2 % от числа всех пациенток, находившихся в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, в 2013 г. этот показатель составил 5,2 % ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, был проанализирован возрастной состав пациенток с табакокурением (рисунок 2).

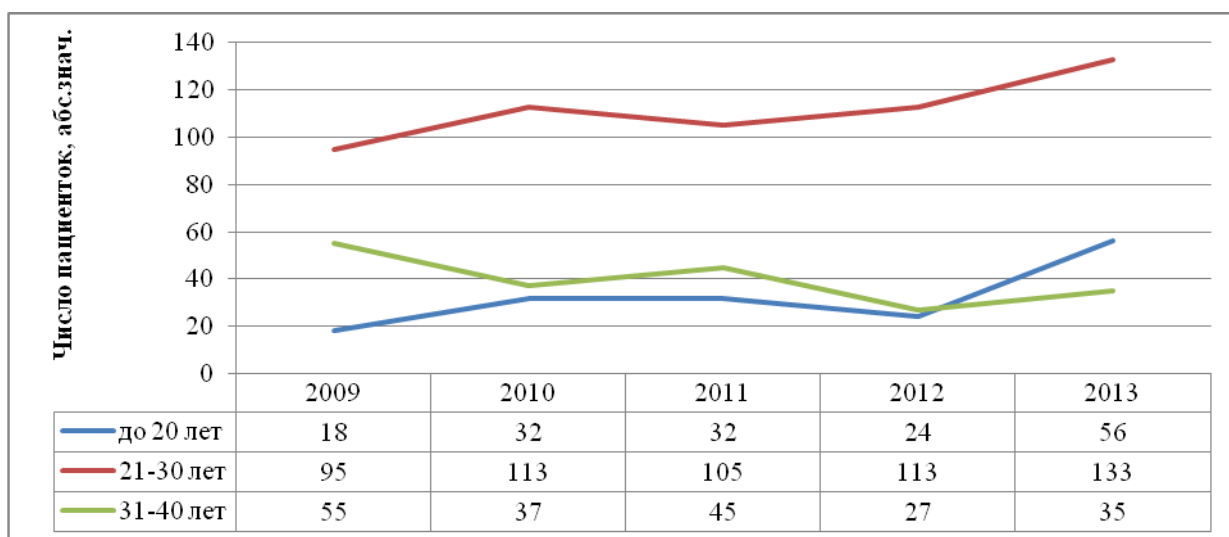


Рисунок 2 – Возрастной состав пациенток с табакокурением

Как видно на рисунке 2, наибольшее количество пациенток с табакокурением зарегистрировано в репродуктивном периоде в возрасте 21–30 лет. Необходимо отметить, что за период с 2009 по 2013 г. имела место четкая тенденция к увеличению табакокурения в возрастной категории до 20 лет ( $p < 0,05$ ) и 21–30 лет ( $p > 0,05$ ). Обратная тенденция выявлена в возрастной группе от 31–40 лет ( $p < 0,05$ ).

Показатель распространенности ПН на фоне табакокурения по ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, рассчитанный на 1 000 женщин, имел отчетливую тенденцию к росту: 2009 г. – 42,3 ‰; 2010 г. – 46,0 ‰; 2011 г. – 49,2 ‰; 2012 г. – 50,0 ‰; 2013 – 52,5 ‰ (рисунок 3).

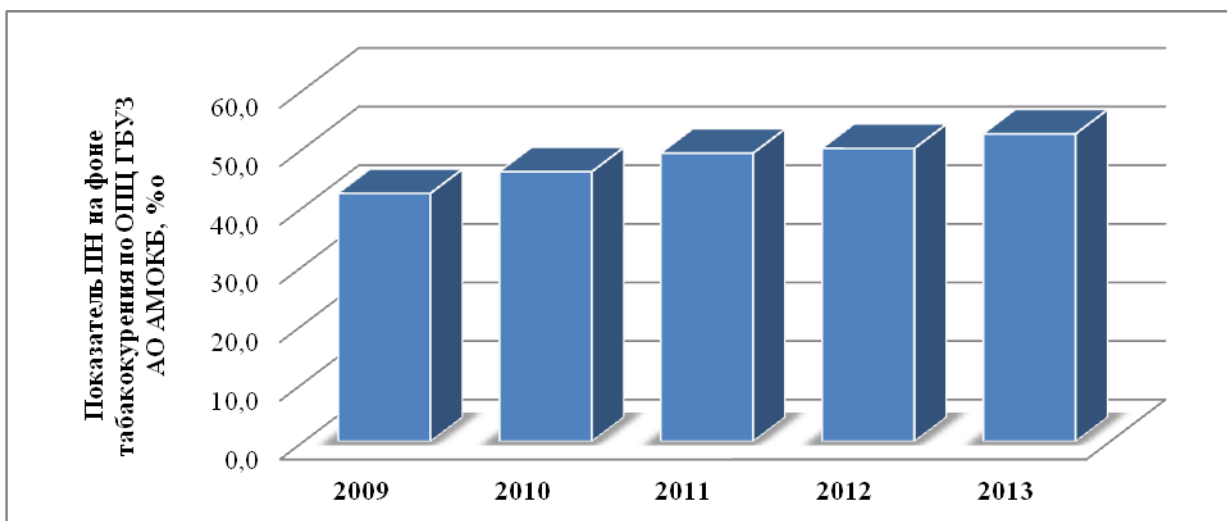


Рисунок 3 – Показатель распространенности ПН на фоне табакокурения по ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, 2009–2013 гг.

С учетом полученных результатов был проведен анализ гистологических заключений плацент у курящих рожениц (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты гистологического исследования плацент у курящих рожениц

Гистологическое заключение	N = 920, абс.ч.(%)
Компенсаторное состояние плаценты (зрелая плацента)	56 (6)
Выраженные компенсаторно-дегенеративные изменения	736 (80)
Базальный децидуит	690 (75)
Париетальный хориодецидуит	644 (70)
Парабазальный интервиллузит	552 (60)
Дисциркуляторные нарушения	552 (60)
Очаговый интервиллузит	414 (45)
Субхориальный интервиллузит	230 (25)
Плацентарный хориоамнионит	230 (25)
Сосудистый функулит	92 (10)
Плацентарный хориодецидуит	46 (5)

Согласно современным научным данным, к гистологическим признакам ПН относятся инволютивно-дистрофические изменения, отложение фибриноида и кальцификатов в ткани плаценты, воспалительные изменения и др.

Патологические изменения в плаценте были выявлены у 864 (94 %) беременных женщин на фоне табакокурения. При этом отмечалось сочетание различных морфологических изменений в плаценте, что свидетельствовало о прогрессировании ПН.

У курящих пациенток в ткани плаценты происходят деструктивные изменения, которые нарушают нормальные обменные процессы и маточно-плацентарное кровообращение.

Морфологические изменения ткани плаценты, вероятно, связаны с неблагоприятным течением беременности на фоне постоянного воздействия химических соединений табачного дыма, которые свободно проходят через плацентарный барьер.

Кроме того, в структуре морфологических изменений плаценты зарегистрирован высокий процент нарушений воспалительного генеза, что, возможно, связано с более частой распространенностью инфекций, передаваемых половым путем, у пациенток основной группы (таблица 2).

С целью оценки исходов беременности у пациенток с табакокурением, находившихся на лечении в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, было осуществлено сплошное ретроспективное исследование. Для его реализации проанализировано 1370 историй стационарных больных, которые были представлены тремя группами:

- I группа (n = 250) – контрольная группа, беременные с физиологически протекающей беременностью, не имевшие экстрагенитальной патологии;
- II группа (n = 920) – пациентки с табакокурением;
- III группа (n = 200) – группа сравнения, беременные с гестационной АГ.

Возраст всех пациенток в ретроспективной группе колебался от 15 до 42 лет, составив в среднем  $26,1 \pm 5,4$  лет.

У пациенток с табакокурением он находился в интервале от 15 до 40 лет, составив в среднем  $25,8 \pm 5,5$  лет.

Возраст обследуемых контрольной группы –  $26,2 \pm 4,32$  лет, группы сравнения –  $27,9 \pm 5,82$  лет. Таким образом, пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ).

При анализе взаимосвязи частоты табакокурения и места жительства установлено, что среди пациенток с табакокурением преобладают жительницы сельской местности (рисунок 4).

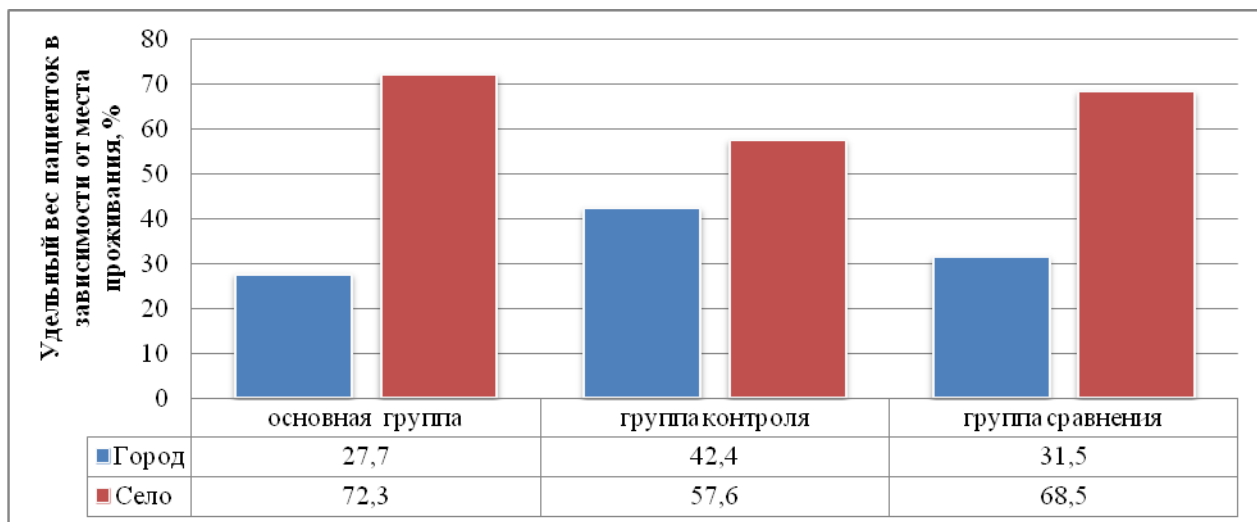


Рисунок 4 – Распределение пациенток ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ в зависимости от места проживания, 2009–2013 гг.

Так, в 2009 г. данная тенденция регистрировалась у 62 % от числа всех пациенток с табакокурением, находившихся в областном перинатальном центре, а в 2013 г. этот показатель увеличился до 76 % ( $p < 0,05$ ). Однако нельзя оставить без внимания тот факт, что эти данные получены по ОПЦ, где ранее до листа маршрутизации (приказ № 572н) в основном родоразрешались женщины из районов области.

За период 2009–2013 гг. в основной группе частота табакокурения среди жительниц городского населения встречалась в 27,7 %, среди жительниц села – в 72,3 %. В группе контроля беременные городского и сельского места жительства распределились следующим образом: 42,4 и 57,6 % ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения 31,5 и 68,5 % соответственно ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, в процессе исследования за период 2009–2013 гг. осуществлена оценка распространенности табакокурения среди пациенток в зависимости от их социальной занятости: работающих и безработных (рисунки 5, 6).

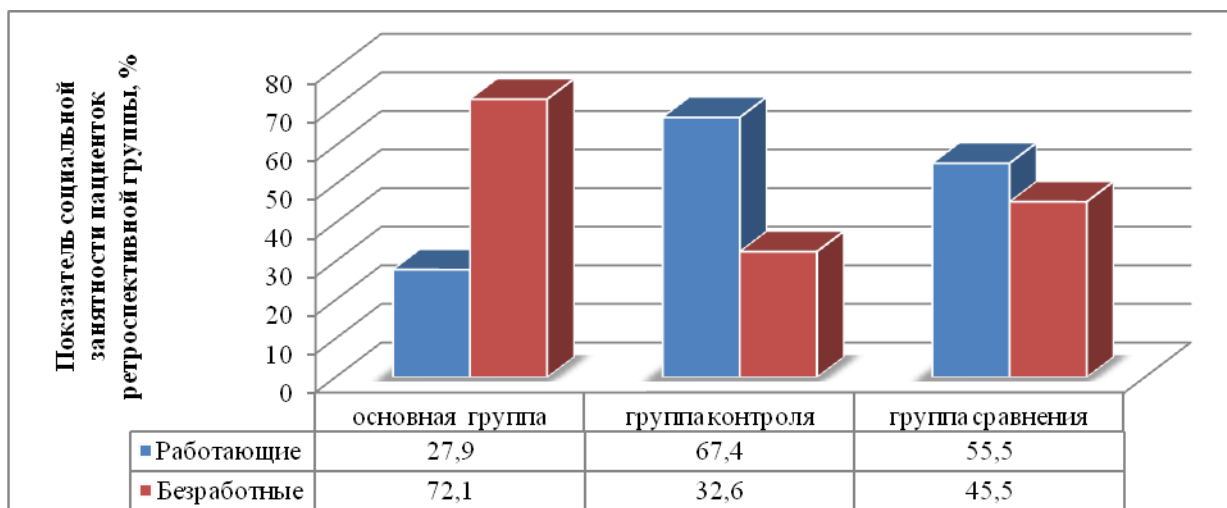


Рисунок 5 – Удельный вес пациенток ретроспективной группы и социальная занятость, 2009–2013 гг.

При анализе полученной информации было выявлено, что 663 (72,1 %) курящие пациентки не имели постоянной работы. Удельный вес безработных обследованных составил в группе контроля – 82 (32,6 %) пациентки и в группе сравнения – 91 (45,5 %) беременная ( $p < 0,05$ ).



Рисунок 6 – Динамика удельного веса пациенток с табакокурением и взаимосвязь с социальной занятостью, 2009–2013 гг.

В основной группе отмечалась четкая тенденция к увеличению распространенности табакокурения среди неработающей категории женщин. Так, в 2009 г. среди работающих пациенток частота табакокурения составляла 53 (31,5 %) беременные, а среди безработных пациенток – 115 (68,5 %) бере-

менных. В 2013 г. этот показатель распределился следующим образом: 54 (26,5 %) пациентки и 150 (73,5 %) беременных соответственно ( $p > 0,05$ ) (рисунок 6).

Распространенность табакокурения оценивалась также у пациенток, состоявших на диспансерном наблюдении по беременности в женских консультациях, и у пациенток, не обращавшихся за медицинской помощью в указанные учреждения (рисунок 7).

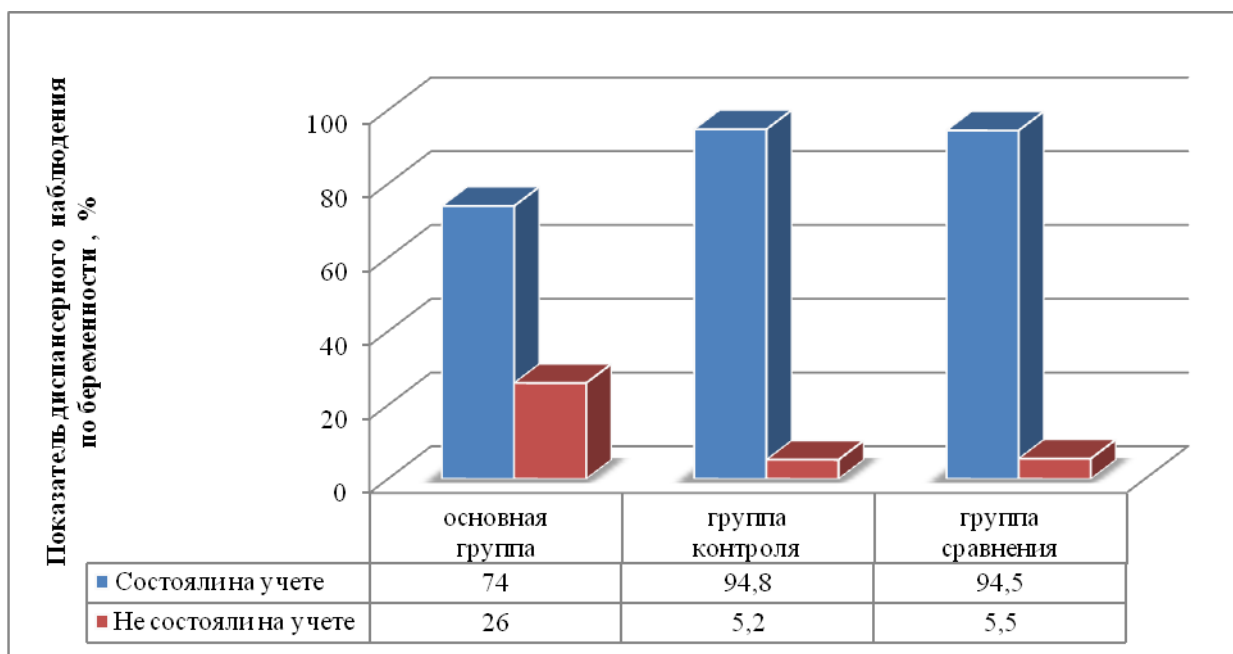


Рисунок 7 – Удельный вес пациенток ретроспективной группы и диспансерное наблюдение по беременности, 2009–2013 гг.

В основной группе за период 2009–2013 гг. на диспансерном наблюдении в женской консультации состояла 681 (74 %) беременная, 239 (26 %) пациенток за медицинской помощью не обращались ( $p < 0,05$ ). В группе контроля на диспансерном наблюдении состояло 237 (94,8 %) беременных женщин, в группе сравнения этот показатель оказался равным 189 (94,5 %) пациентам ( $p > 0,05$ ).

Результаты анализа свидетельствуют о тенденции к увеличению контингента пациенток с табакокурением, которые не состояли на диспансерном наблюдении по беременности в женской консультации ( $p < 0,05$ ). Так, в 2009 г. в

основной группе на диспансерном учете по беременности в женской консультации состояли 133 (79,2 %) беременные женщины, а проигнорировали наблюдение 35 (20,8 %) беременных пациенток. В 2013 г. этот показатель составил 112 (54,9 %) и 92 (45,1 %) пациентки соответственно (рисунок 8).

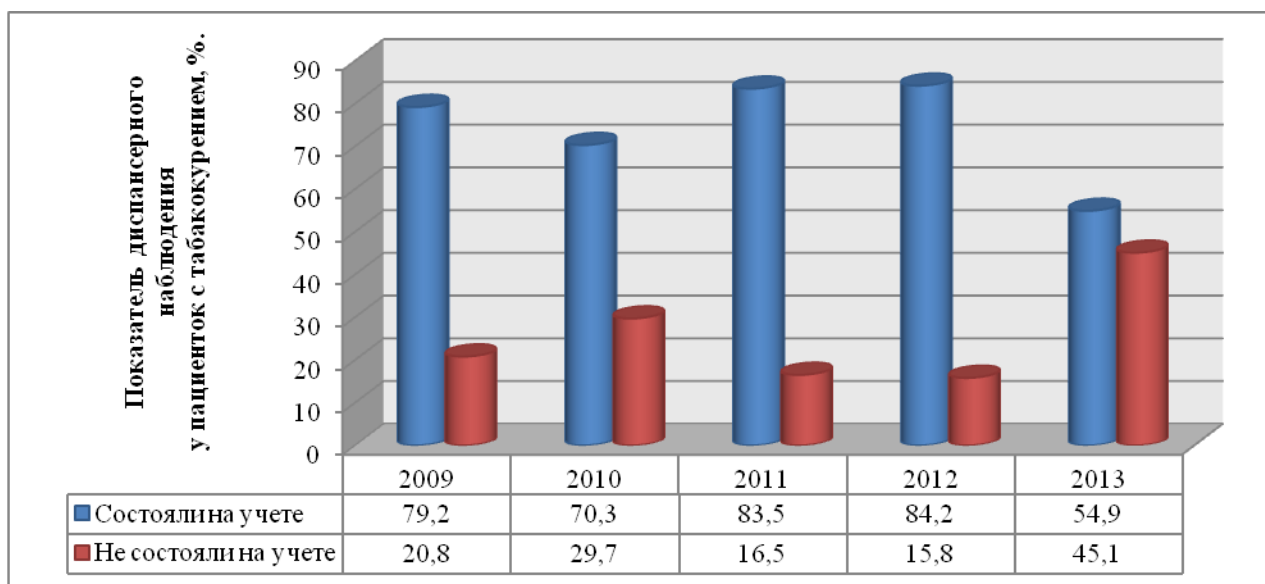


Рисунок 8 – Динамика пациенток с табакокурением и диспансерное наблюдение по беременности, 2009–2013 гг.

В ходе ретроспективного анализа во всех исследуемых группах была изучена взаимосвязь частоты табакокурения и паритета родов пациенток (рисунки 9, 10).

При анализе паритета родов было выявлено, что 372 (40,4 %) курящие беременные были первородящими, а 548 (59,6 %) женщин – повторнородящими. Аналогично в группах контроля и сравнения обнаружилось 80 (32,0 %) ( $p < 0,05$ ) и 80 (40,0 %) ( $p > 0,05$ ) первородящих беременных соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что за исследуемый период появилась тенденция к росту распространенности табакокурения среди первородящих женщин (рисунок 10).

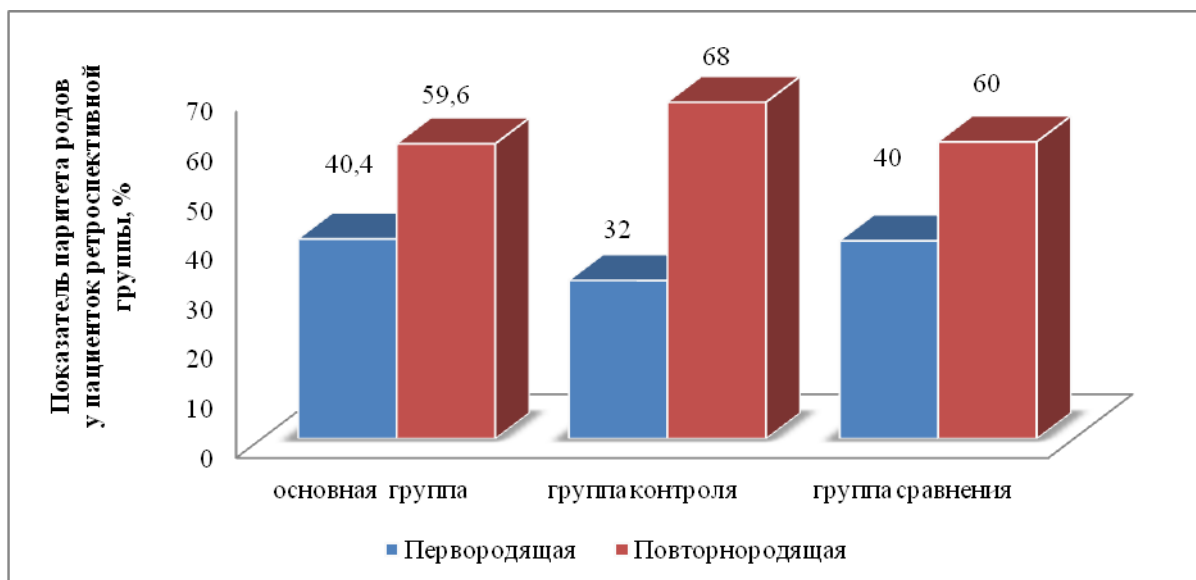


Рисунок 9 – Распределение пациенток с табакокурением и паритет родов, 2009–2013 гг.

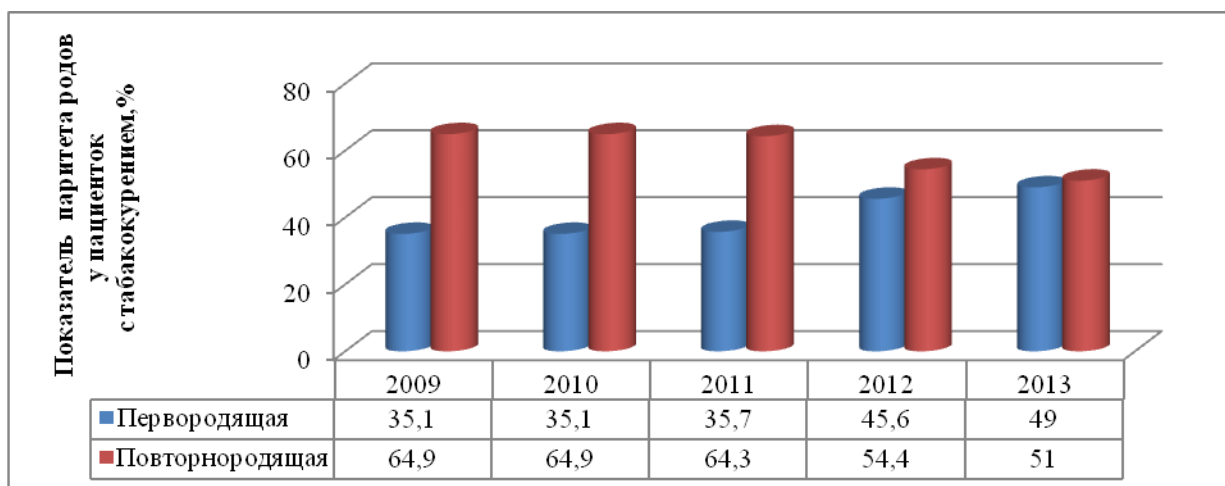


Рисунок 10 – Динамика пациенток с табакокурением и паритет родов, 2009–2013 гг.

Так, было обнаружено, что в 2009 г. табакокурением злоупотребляли 59 (35,1 %) первородящих пациенток и 109 (64,9 %) повторнородящих беременных, а 2013 г. – 99 (45,0 %) первородящих и 105 (55,0 %) повторнородящих беременных ( $p < 0,05$ ).

При оценке методов родоразрешения в ретроспективной группе отмечалось преобладание естественных родов.

Удельный вес естественных родов у пациенток с табакокурением составил 719 (78,1 %) человек, с гестационной АГ – 160 (80 %) женщин, а в контрольной группе – 230 (92 %) беременных (рисунок 11).



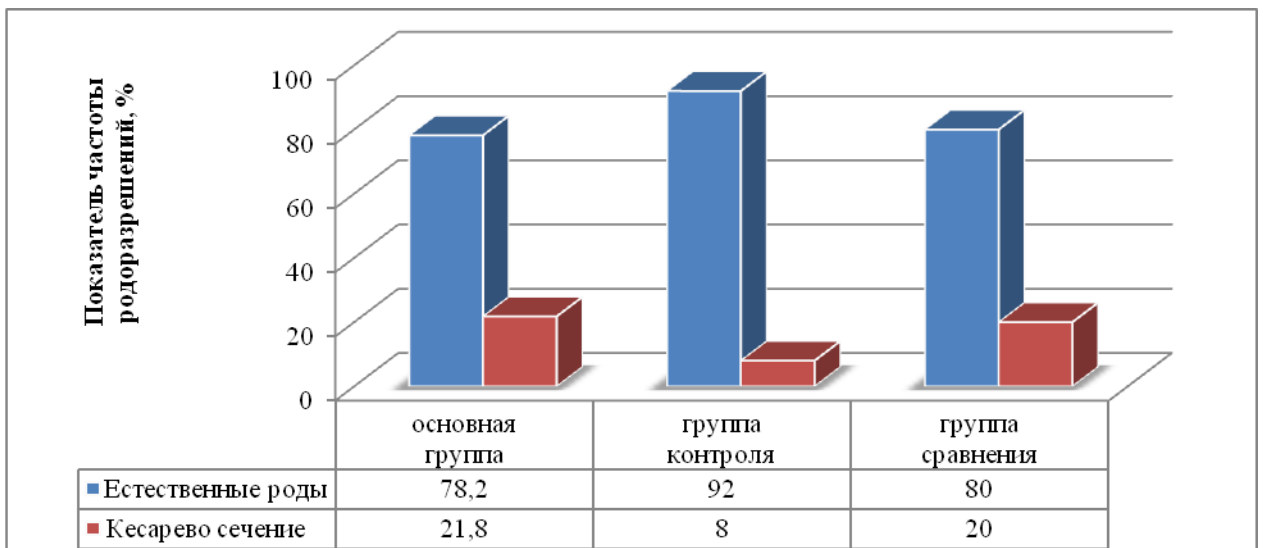


Рисунок 11 – Распределение пациенток ретроспективной группы в зависимости от метода родоразрешения, 2009–2013 гг.

Таким образом, удельный вес родоразрешений через естественные родовые пути был достоверно выше в группе контроля ( $p < 0,05$ ). У пациенток с гестационной АГ этот показатель также оказался выше по сравнению с пациентками основной группы, но статистической достоверности при этом не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При оценке частоты абдоминальных родоразрешений в основной группе этот показатель был достоверно в 2,7 раза выше по сравнению с пациентками контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

По мнению Н.А. Бессолова (2008), А.А. Оразмурадова (2013), Т.В. Семенова (2015) и других исследователей, одним из осложнений табакокурения во время беременности являются преждевременные роды.

В процессе проведенного исследования также оценивали взаимосвязь табакокурения и частоты преждевременных родов (рисунок 12).

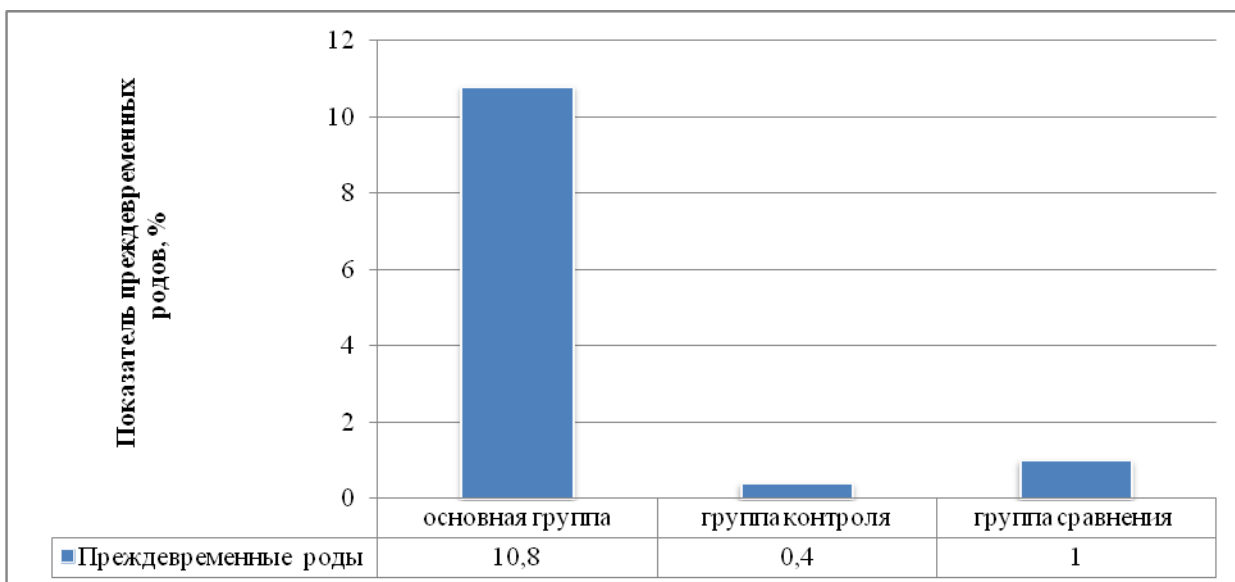


Рисунок 12 – Частота преждевременных родов пациенток ретроспективной группы, 2009–2013 гг.

При этом установлено, что в группе пациенток с табакокурением преждевременные роды произошли у 99 (10,8 %) беременных, с гестационной АГ – у 2 (1 %) женщин и в 1 (0,4 %) случае в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

При анализе сведений о перенесенных заболеваниях (ветряная оспа, корь, краснуха, вирусный паротит, гепатит А, ОРВИ) во всех трех группах статистически значимого различия по частоте их распространенности выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В процессе исследования проведен сравнительный анализ удельного веса и основной структуры экстрагенитальной патологии (таблица 2).

Среди пациенток с табакокурением, имеющих в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы, было отмечено достоверно значимое увеличение женщин, страдающих хронической АГ по сравнению с группой контроля и гестационной АГ ( $p < 0,01$ ). Кроме того, варикозная болезнь статистически достоверно чаще встречалась у пациенток с табакокурением по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

При анализе заболеваний органов дыхания в группе с табакокурением было отмечено достоверно значимое увеличение числа пациенток, страдающих хроническим бронхитом, пневмонией, гриппом ( $p < 0,01$ ). Так, грипп ста-

статистически достоверно чаще встречался у пациенток с табакокурением (440 (47,8 %) пациенток по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ )).

**Таблица 2 – Структура экстрагенитальной патологии пациенток ретроспективной группы**

<b>Заболевания</b>	<b>Основная группа (n = 920), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа контроля (n = 250), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа сравнения (n = 200), абс.ч., (%)</b>	<b><math>\chi^2</math>, p-level</b>
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы (O10.0, O22.0, O22.1)</b>				
Хроническая артериальная гипертензия (O10.0)	31 (3,6)	0	0	15,514, $p < 0,01$
Варикозная болезнь (O22.0, O22.1)	71 (7,7)	0	12 (6,0)	20,573, $p < 0,01$
<b>Заболевания дыхательной системы (O99.5)</b>				
Хронический бронхит	116 (12,6)	0	3 (1,5)	54,649, $p < 0,01$
Пневмония	25 (2,7)	0	2 (1,0)	8,656, $p < 0,05$
Грипп	440 (47,8)	3 (1,5)	15 (7,5)	697,397, $p < 0,01$
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта (O99.6)</b>				
Хронический гастрит	12 (1,3)	0	5 (2,5)	5,759, $p > 0,05$
Хронический панкреатит	5 (0,5)	0	0	2,445, $p > 0,05$
Хронический вирусный гепатит	26 (2,8)	0	2 (1,0)	9,117, $p < 0,05$
<b>Заболевания мочевыделительной системы (O23)</b>				
Хронический пиелонефрит (O23.0)	297 (32,3)	0	32 (16,0)	120,516, $p < 0,01$
Хронический цистит (O23.1)	25 (2,7)	0	0	12,456, $p < 0,01$
<b>Заболевания органов зрения (H52.1)</b>				
Миопия (H52.1)	137 (14,9)	0	0	12,456, $p < 0,01$
<b>Заболевания эндокринной системы (O24.0, O99.2)</b>				
Диффузно-узловая струма	47 (5,1)	0	0	23,806, $p < 0,01$
Сахарный диабет (O24.0)	3 (0,3)	0	0	1,471, $p > 0,05$
Ожирение (O99.2)	98 (10,6)	0	50 (25,0)	72,135, $p < 0,01$
<b>Заболевания кроветворной системы (O99.0)</b>				
Анемия (O99.0)	498 (54,1)	19 (7,6)	33 (16,5)	231,619, $p < 0,01$
<b>Инфекции, передаваемые половым путем (A50-A64)</b>				
Трихомониаз, гонорея, сифилис	119 (12,9)	0	5 (2,5)	52,164, $p < 0,01$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p-level – достоверность различий при  $p < 0,05$  и менее*

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных с табакокурением чаще встречались хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический вирусный гепатит.

Достаточно часто беременность на фоне табакокурения осложнялась анемией (498 (54,1 %) пациенток) и миопией различной степени выраженности (137 (12,9 %) беременных), ( $p < 0,01$ ).

Среди заболеваний эндокринной системы в группе с табакокурением выявлено достоверно значимое увеличение числа пациенток, страдающих ожирением по сравнению с группами контроля и гестационной АГ ( $p < 0,01$ ).

В основной группе чаще регистрировалась диффузно-узловая струма по сравнению с пациентками с гестационной АГ ( $p < 0,01$ ).

Среди заболеваний мочевыделительной системы у пациенток с табакокурением чаще, чем в группах контроля и сравнения, регистрировался хронический пиелонефрит ( $p < 0,01$ ).

В группе пациенток с табакокурением в 5,2 раза чаще по сравнению с другими исследуемыми группами имелись указания на перенесенные ранее инфекции, передаваемые половым путем ( $p < 0,01$ ).

Кроме того, у всех пациенток ретроспективной группы оценивались особенности течения беременности, родов и неонатального периода.

По данным ВОЗ (2013), у курящих беременных и рожениц существует повышенный риск не только преждевременных родов и СЗРП, но и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, формирования плацентарной недостаточности и, как следствие, мертворождения. Существует мнение, что в указанной группе беременных чаще формируются врожденные аномалии развития плода.

В таблице 3 представлены осложнения течения беременности у пациенток ретроспективной группы.

**Таблица 3 – Структура осложнений беременности у пациенток ретроспективной группы**

<b>Осложнения беременности (шифр по МКБ)</b>	<b>Основная группа (n = 920), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа контроля (n = 250), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа сравнения (n = 200), абс.ч., (%)</b>	<b><math>\chi^2</math>, p-level</b>
Угрожающий аборт (O22.0)	278 (30,2)	0	15 (7,5)	133,623, p < 0,01
Рвота беременных (O21.0)	469 (51)	15 (6,0)	25 (12,5)	231,279, p < 0,01
Угроза преждевременных родов (O47.0)	321 (34,9)	0	25 (12,5)	146,962, p < 0,01
Отеки, вызванные беременностью (O12.0)	505 (54,9)	30 (12,0)	76 (38,0)	150,492, p < 0,01
Гестационная артериальная гипертензия (O13.0)	201 (21,8)	0	200 (100)	611,230, p < 0,01
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	23 (2,5)	0	0	11,442, p < 0,01
Гестационный сахарный диабет (O24.4)	3 (0,3)	0	0	1,471, p > 0,05
Преэклампсия (O14)	12 (1,3)	0	0	5,921, p > 0,05
Маловодие (O41.0)	118 (12,8)	11 (4,4)	12 (6)	19,789, p < 0,01
Многоводие (O40.0)	129 (14)	11 (4,4)	12 (6)	24,613, p < 0,01
Инфекции половых путей: цервициты (O23.8)	494 (53,7)	22 (8,8)	42 (21)	201,898, p < 0,01
Аntenатальная гибель плода (O36.4)	10 (1,1)	0	0	4,927, p > 0,05

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

При анализе структуры осложнений беременности у пациенток с табакокурением было отмечено достоверно значимое увеличение таких осложнений течения беременности, как угрожающий аборт – 278 (30,2 %) случаев, рвота беременных – 469 (51 %) эпизодов, угрожающие преждевременные роды – 321 (34,9 %) наблюдение, гестационный пиелонефрит, патология околоплодных вод – 247 (26,8 %) случаев, инфекции половых путей – 494 (53,7 %) эпизодов по сравнению с группой контроля и гестационной АГ (p < 0,01).

В основной группе чаще наблюдалась гестационная АГ по сравнению с группой контроля ( $\chi^2$  58,528 (p < 0,01)).

В таблице 4 перечислены осложнения течения родов у пациенток с табакокурением.

**Таблица 4 – Особенности течения родов у пациенток ретроспективной группы**

<b>Осложнения беременности (шифр по МКБ)</b>	<b>Основная группа (n = 920), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа контроля (n = 250), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа Сравнения (n = 200), абс.ч., (%)</b>	<b><math>\chi^2</math>, p-level</b>
Гипоксическое состояние плода (O36.3)	111 (12,0)	1 (0,4)	7 (3,5)	41,667, p < 0,01
Преждевременные роды (O60.0)	94 (10,2)	2 (0,08)	2 (1,0)	39,601, p < 0,01
Преждевременное излитие околоплодных вод (O42.0)	215 (23,4)	18 (7,2)	25 (12,5)	39,767, p < 0,01
Длительный безводный период (O42.1)	78 (8,5)	1 (0,4)	1 (0,5)	35,474, p < 0,01
Обвитие пуповины (O69.1)	357 (38,8)	64 (25,6)	59 (29,5)	18,213, p < 0,01
Короткая пуповина (O69.3)	67 (7,5)	16 (6,4)	10 (5)	1,426, p > 0,05
Дефект последа (O73)	118 (12,8)	7 (2,8)	14 (7,0)	24,218, p < 0,01
Аномалии родовой деятельности (O62)	38 (4,1)	1 (0,4)	5 (2,5)	9,182, p < 0,05
Отслойка плаценты (O45)	14 (1,5)	1 (0,4)	4 (2,0)	2,452, p > 0,05

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

По результатам анализа наиболее распространенными осложнениями родов являлись гипоксическое состояние плода – 111 (12,0 %) эпизодов, преждевременные роды – 94 (10,2 %) случая, преждевременное излитие околоплодных вод – 215 (23,4 %) наблюдений, длительный безводный период 78 (8,5 %) эпизодов, патология пуповины (обвитие, короткая пуповина) – 424 (46,0 %) случая, дефект последа – 118 (12,8 %) наблюдения ( $p < 0,01$ ).

Неонатальная адаптация представляет собой сложную последовательность приспособительных процессов, приобретающих при воздействии метаболитов табачного дыма (тиоцината, котинина, никотина, окиси углерода и др.) патологическую направленность.

По данным Л.Г. Бочковой (2008), наиболее частыми формами расстройств неонатальной адаптации являются нарушения билирубинового и липидного обменов, токсико-метаболической энцефалопатии, задержки внутриутробного развития. Кроме того, может развиваться табачный синдром плода, включающий в себя специфический фенотип и церебральные нарушения: задержку внутриутробного развития и малые аномалии развития.

Период неонатальной адаптации в основной группе был физиологическим только у 39 (4,2 %) новорожденных. Аналогично в группах контроля и сравнения удельный вес новорожденных с физиологическим течением периода неонатальной адаптации составил 240 (96 %) и 150 (75 %) младенцев соответственно ( $\chi^2 977,376$  ( $p < 0,01$ )).

Выявлены статистически значимые различия при сравнении среднегрупповых значений оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни ( $p < 0,05$ ).

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте у детей, рожденных от матерей с табакокурением, составляла  $7,1 \pm 1,03$ , в группе контроля –  $7,4 \pm 0,59$  и сравнения –  $7,3 \pm 0,65$  балла. Оценка по шкале Апгар на 5 минуте у детей, рожденных от матерей с табакокурением, составляла  $7,7 \pm 0,75$  соответственно в группе контроля –  $8,0 \pm 0,44$  и в группе сравнения –  $7,9 \pm 0,49$  балла.

Таким образом, наиболее низкими средними оценками по шкале Апгар на 1 и 5 минуте обладали новорожденные от матерей с табакокурением.

Средний вес детей, рожденных от матерей с табакокурением, составил  $3\ 074,0 \pm 586,86$  г и оказался самым низким по сравнению с группой контроля ( $3\ 320,1 \pm 386,07$ ) и сравнения ( $3\ 343,4 \pm 501,40$ ), ( $p < 0,05$ ).

В таблице 5 представлена структура осложнений неонатального периода, которые встречались у пациенток ретроспективной группы.

Согласно полученным результатам, наиболее частым осложнением периода ранней неонатальной адаптации является ПН, основными синдромами которой стали гипоксическое поражение ЦНС – у 569 (61,8 %) пациенток и СЗРП – у 312 (33,9 %) беременных ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5 – Структура осложнений периода неонатальной адаптации у пациенток ретроспективной группы**

Осложнения периода неонатальной адаптации (шифр по МКБ)	Основная группа (n = 920), абс.ч., (%)	Группа контроля (n = 250), абс.ч., (%)	Группа сравнения (n = 200), абс.ч., (%)	$\chi^2$ , p-level
Гипоксическое поражение ЦНС (P52, P91.0)	569 (61,8)	0	38 (19)	365,512, p < 0,01
СЗРП (P05)	312 (33,9)	10 (4)	12 (6,0)	138,322, p < 0,01
ВПР плода (Q00-Q99)	188 (20,4)	0	2 (1,0)	101,187, p < 0,01
Морфологическая незрелость (P05.1)	111 (12,0)	0	0	59,080, p < 0,01
Конъюгационная желтуха (P58)	106 (11,5)	0	15 (7,5)	32,926, p < 0,01
Дыхательная недостаточность (P28.5)	103 (11,2)	0	0	54,476, p < 0,01
Недоношенность (P07.0)	94 (10,2)	2 (0,08)	2 (1)	39,601, p < 0,01
Респираторный дистресс-синдром (P22)	53 (5,7)	0	0	26,967, p < 0,01
Синдром аспирации меконием (P24)	27 (2,5)	0	0	13,472, p < 0,01
Гемолитическая болезнь новорожденных (P55)	19 (2,1)	0	0	9,424, p < 0,01
Отечный синдром	15 (1,6)	0	0	7,418, p < 0,05
Асфиксия плода (P21)	15 (1,6)	0	0	7,418, p < 0,05
Врожденная пневмония (P23)	14 (1,5)	0	0	6,19, p < 0,05
Судорожный синдром (P90)	4 (0,4)	0	0	1,962, p > 0,05
Табачный синдром Элли-Заура	4 (0,4)	0	0	1,962, p > 0,05
Парез Дюшана-Эрба (P14.0)	4 (0,4)	0	0	1,962, p > 0,05
Диабетическая фетопатия (P70)	3 (0,3)	0	0	1,471, p > 0,05
Конъюнктивит (P39.1)	25 (2,7)	0	0	12,456, p < 0,01
Дакриоцистит (P39.1)	2 (0,2)	0	0	0,980, p > 0,05
Ринофарингит (J30)	8 (0,8)	0	0	3,936, p > 0,05

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

Таким образом, при оценке структуры осложнений неонатальной адаптации новорожденных в основной группе статистически достоверно наблюдались такие осложнения, как ВПР плода, морфологическая незрелость, дыхательная недостаточность, недоношенность, гемолитическая болезнь новорожденных, респираторный дистресс-синдром, синдром аспирации меконием ( $p < 0,01$ ).



Кроме того, у курящих беременных статистически достоверно чаще встречались такие осложнения неонатального периода, как отечный синдром, асфиксия плода и врожденная пневмония ( $p < 0,05$ ).

Такие осложнения, как судорожный синдром, табачный синдром Элли-Заура, парез Дюшана-Эрба, диабетическая фетопатия, дакриоцистит встречались только у новорожденных от матерей с табакокурением, хотя статистической достоверности с группами контроля и сравнения не установлено ( $p > 0,05$ ).

В таблице 6 представлена структура ВПР плода. При оценке структуры ВПР плода у беременных на фоне табакокурения отмечалась статистическая достоверность развития ВПР сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек по сравнению с группами контроля и сравнения ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 6 – Структура ВПР плода у пациенток ретроспективной группы**

<b>ВПР плода (шифр по МКБ)</b>	<b>Основная группа (n = 920), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа контроля (n = 250), абс.ч., (%)</b>	<b>Группа сравнения (n = 200), абс.ч., (%)</b>	<b><math>\chi^2</math>, p-level</b>
ВПР ССС (Q20-Q28)	144 (15,6)	0	2 (1,0)	73,520, $p < 0,01$
ВПР почек (Q60-Q64)	31 (3,4)	0	0	15,514, $p < 0,01$
ВПР ОДА (Q65-Q79)	7 (0,7)	0	0	3,441, $p > 0,05$
ВПР ЧЛО (Q35-Q37)	4 (0,4)	0	0	1,962, $p > 0,05$
ВПР органов дыхания (Q30-Q34)	1 (0,1)	0	0	0,489, $p > 0,05$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

Другие ВПР плода, зарегистрированные в основной группе, не имели статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

## **2.2. Клиническая характеристика беременных и рожениц проспективной группы**

В ходе выполнения поставленных задач на базах ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 им. Н. И. Пирогов. Женская консультация» и ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ за период с 2014 по 2015 гг. было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 105 пациенток (во время беременности и в

родах) добровольно согласившихся на участие в исследовании, и их новорожденных. Пациентки были распределены по трем группам:

- контрольная группа (n = 35) – беременные (роженицы) с физиологически протекающей беременностью и их новорожденные;
- основная группа (n = 35) – беременные (роженицы) с табакокурением и их новорожденные;
- группа сравнения (n = 35) – беременные (роженицы) с гестационной АГ и их новорожденные.

Возраст всех пациенток в проспективной группе колебался от 17 до 39 лет, составив в среднем  $27,1 \pm 5,55$  лет. У пациенток с табакокурением он находился в интервале от 17 до 39 лет, при этом средний показатель оказался равным  $27,5 \pm 5,85$  лет. Средний возраст обследуемых контрольной группы –  $25,5 \pm 4,63$  лет, группы сравнения –  $28,3 \pm 5,85$  лет. Таким образом, пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ).

В таблице 7 представлены результаты анкетирования, полученные при опросе курящих беременных.

**Таблица 7 – Характеристика вредных привычек у пациенток основной группы**

Показатели	N = 35 абс.ч., (%)
<b>Количество сигарет в сутки, штук</b>	
Количество сигарет до 10	22 (62,9)
Количество сигарет больше 10	13 (37,1)
<b>Стаж курения, лет</b>	
Стаж курения 3–5 лет	28 (80)
Стаж курения больше 5 лет	7(20)
<b>Анамнез курения, пачка/лет (PY)</b>	
PY до 10	35 (100)
PY больше 10	0

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе*

Среднее количество выкуриваемых сигарет беременными в день составило  $8,89 \pm 3,68$  штук, стаж курения –  $5,06 \pm 1,7$  лет.

Курение являлось достоверным фактором развития ХОБЛ, а человек считался безусловным курильщиком, если общее потребление табака превышало 10 РУ.

В ходе данной работы показатель РУ был равен  $2,27 \pm 1,27$ , следовательно, у данного контингента беременных с табакокурением не отмечалось фактора риска возникновения ХОБЛ.

В следующей таблице представлены росто-весовые показатели пациенток проспективной группы (таблица 8).

**Таблица 8 – Индекс массы тела обследуемых женщин**

Показатели	I группа (n = 35)	II группа (n = 35)	III группа (n = 35)	Величина H-критерия (Kruskal- Wallis)	p-level
Средний вес беременных, кг	$60,7 \pm 6,35$	$64,5 \pm 7,16$	$66,6 \pm 7,42$	11,0968	$p < 0,01$
Средний рост беременных, см	$162,0 \pm 6,14$	$164,1 \pm 5,24$	$167,3 \pm 5,76$	12,025	$p < 0,01$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , %	$23,2 \pm 1,97$	$24,0 \pm 2,40$	$23,8 \pm 2,55$	2,3146	$p > 0,05$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p < 0,05$  и менее (Kruskal-Wallis)*

Средний ИМТ у пациенток проспективной группы находился в пределах нормы (ИМТ соответствовал  $18,5\text{--}25,0$  кг/м<sup>2</sup>). При сравнении групп значимое статистическое различие отсутствовало ( $p > 0,05$ ). При этом средний рост и вес у пациенток с табакокурением статистически достоверно был ниже ( $p < 0,01$ ).

При анализе взаимосвязи частоты табакокурения и места жительства установлено, что среди пациенток с табакокурением жительницы городской и сельской местности встречались практически одинаково (рисунок 13).

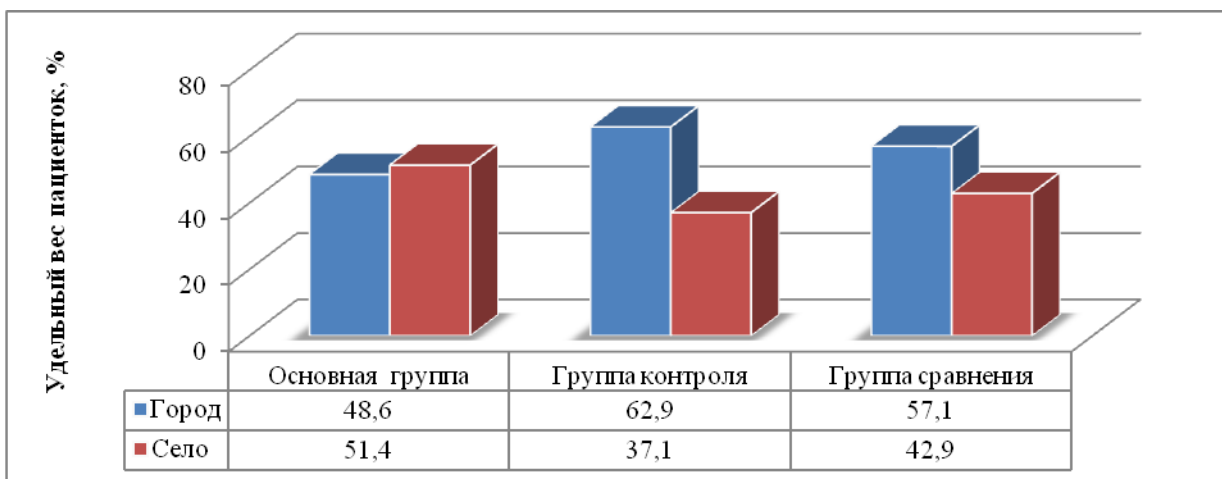


Рисунок 13 – Распределение пациенток проспективной группы в зависимости от места проживания

В основной группе частота табакокурения среди жительниц городского населения составила 17 (48,6 %) беременных и среди жительниц села – 18 (51,4 %) пациенток. В группе контроля беременные городского и сельского места жительства распределились следующим образом: 22 (62,9 %) и 13 (37,1 %) женщин, а в группе сравнения – 20 (57,1 %) и 15 (42,9 %) беременных соответственно.

При сравнении групп значимое статистическое различие отсутствовало ( $p > 0,05$ ). Но при сопоставлении групп оказалось, что жительницы сельской местности в основной группе встречаются чаще, чем в группах контроля и сравнения (рисунок 14).

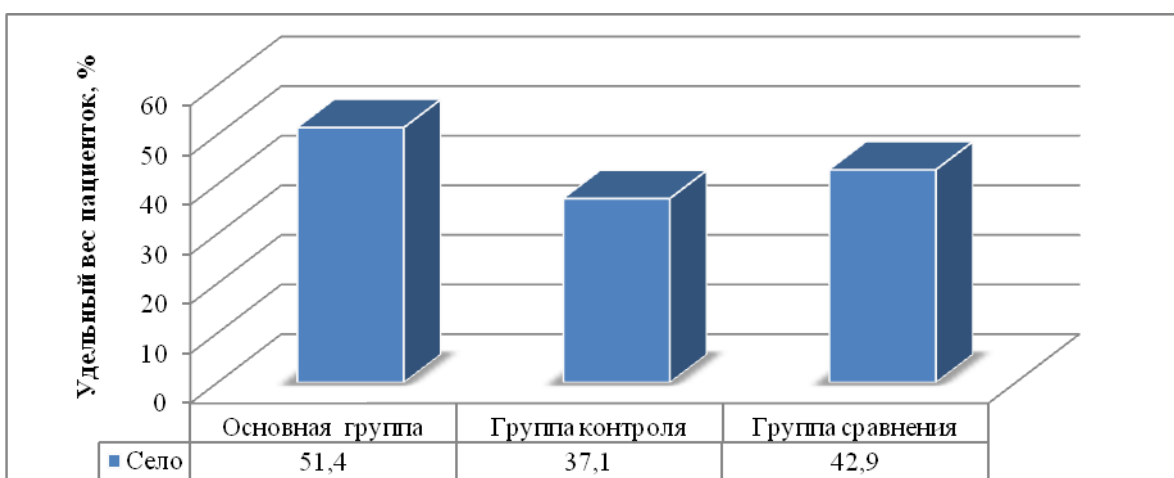


Рисунок 14 – Распределение пациенток проспективной группы, проживающих в сельской местности

Кроме того, в процессе исследования была оценена распространенность табакокурения среди работающих и безработных пациенток в зависимости от их социальной занятости (рисунок 15).

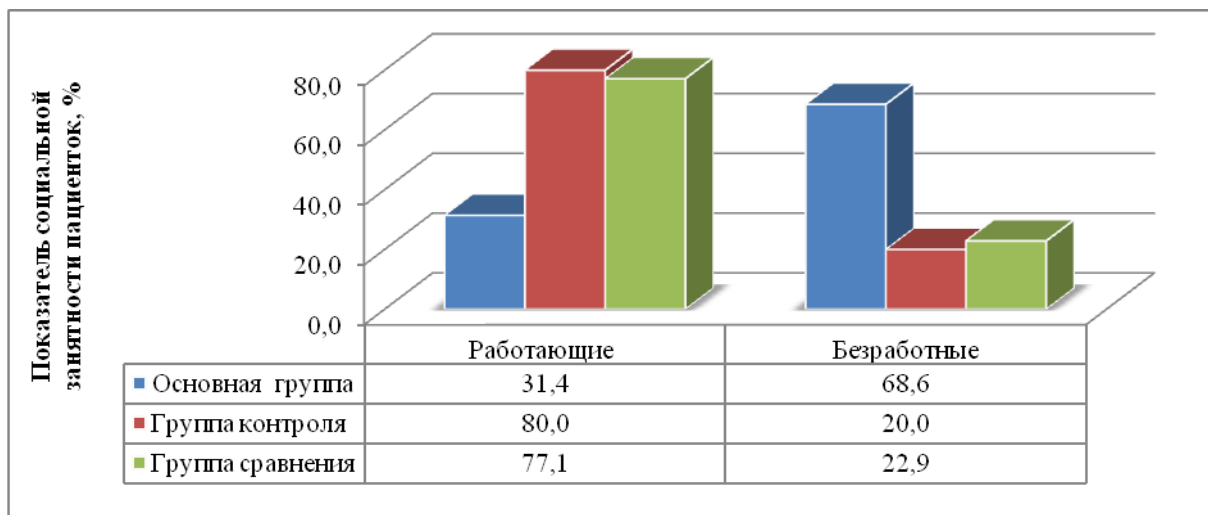


Рисунок 15 – Удельный вес пациенток проспективной группы и социальная занятость

При анализе полученных данных выявлено, что 24 (68,6 %) курящие пациентки были безработными. Аналогичный показатель в группах контроля и сравнения соответственно составил 7 (20,0 %) и 8 (22,9 %) беременных ( $p < 0,01$ ). Таким образом, в основной группе отмечалась четкая тенденция к увеличению распространенности табакокурения среди неработающей категории пациенток (рисунок 16).

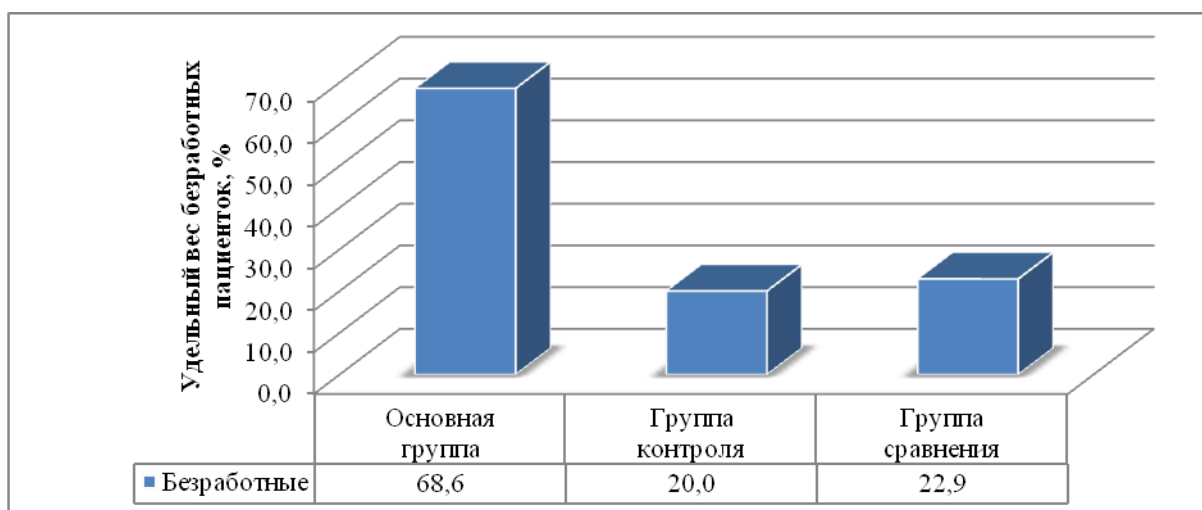


Рисунок 16 – Распределение безработных пациенток проспективной группы

В процессе исследования также была оценена распространенность табакокурения у пациенток, состоявших на диспансерном наблюдении по беременности в женских консультациях, и у пациенток, не обращавшихся за медицинской помощью в указанные учреждения (рисунок 17).

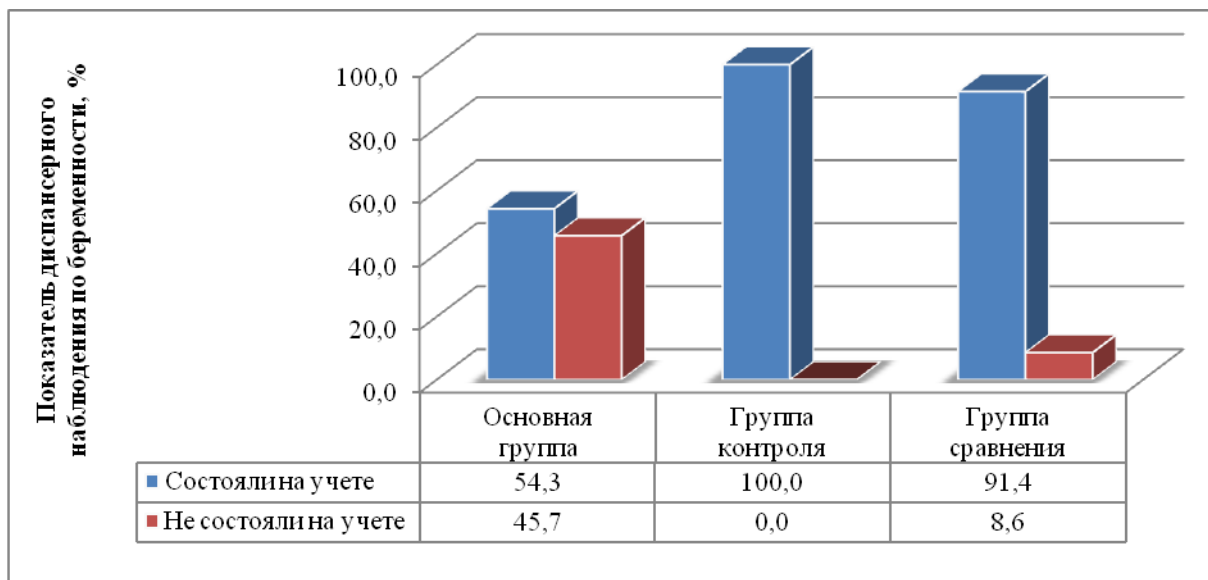


Рисунок 17 – Удельный вес пациенток проспективной группы и диспансерное наблюдение по беременности

В основной группе на диспансерном наблюдении в женской консультации состояли 19 (4,3 %) беременных, 16 (45,7 %) пациенток не обращались за медицинской помощью. В группе контроля на диспансерном наблюдении находилось 35 (100 %) беременных женщин, в группе сравнения этот показатель составил 32 (91,4 %) пациентки ( $p < 0,01$ ).

Из полученных данных следует, что практически все обследованные группы контроля и сравнения состояли на диспансерном наблюдении по беременности в женской консультации. Пациентки с табакокурением, наоборот, почти в половине случаев не состояли на диспансерном учете по беременности.

В ходе проспективного анализа во всех исследуемых группах также изучалась взаимосвязь частоты табакокурения и паритета родов пациенток (рисунок 18).

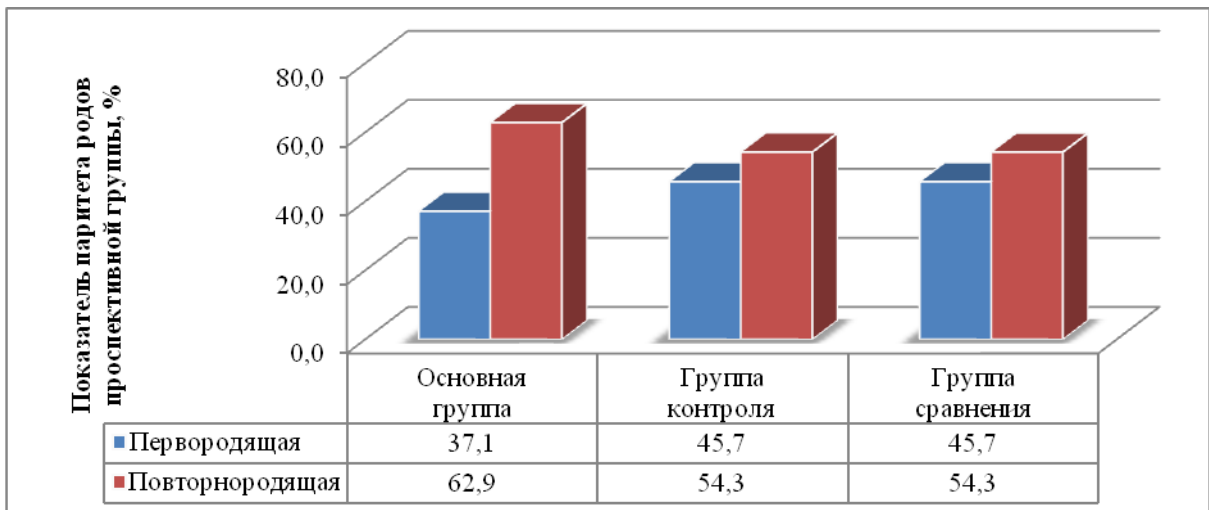


Рисунок 18 – Распределение пациенток проспективной группы в зависимости от паритета родов

При анализе паритета родов было выявлено, что 13 (37,1 %) курящих пациенток были первородящими и 22 (62,9 %) – повторнородящими. Аналогично в группах контроля и сравнения удельный вес первородящих и повторнородящих пациенток составил соответственно 16 (45,7 %) беременных и 19 (54,3 %) пациенток ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, отмечается тенденция к росту распространенности табакокурения среди повторнородящих пациенток.

Заслуживает внимания оценка показателя искусственного прерывания беременности, который значительно чаще регистрировался в группе пациенток с табакокурением (рисунок 19).

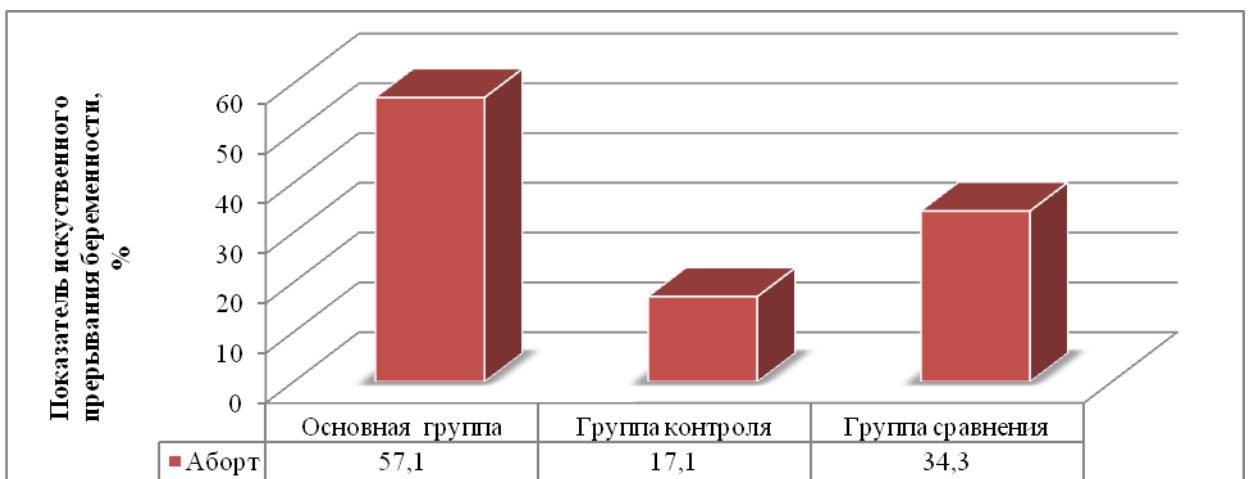


Рисунок 19 – Частота аборт в проспективной группе

По данным диаграммы показатель искусственного прерывания беременности у пациенток с табакокурением оказался наибольшим и отмечался у 20 (57,1 %) беременных. В группах контроля и сравнения данный показатель составил соответственно 6 (17,1 %) женщин и 12 беременных (34,3 %) ( $p < 0,01$ ).

При оценке методов родоразрешения в проспективной группе отмечалось преобладание естественных родов (рисунок 20).

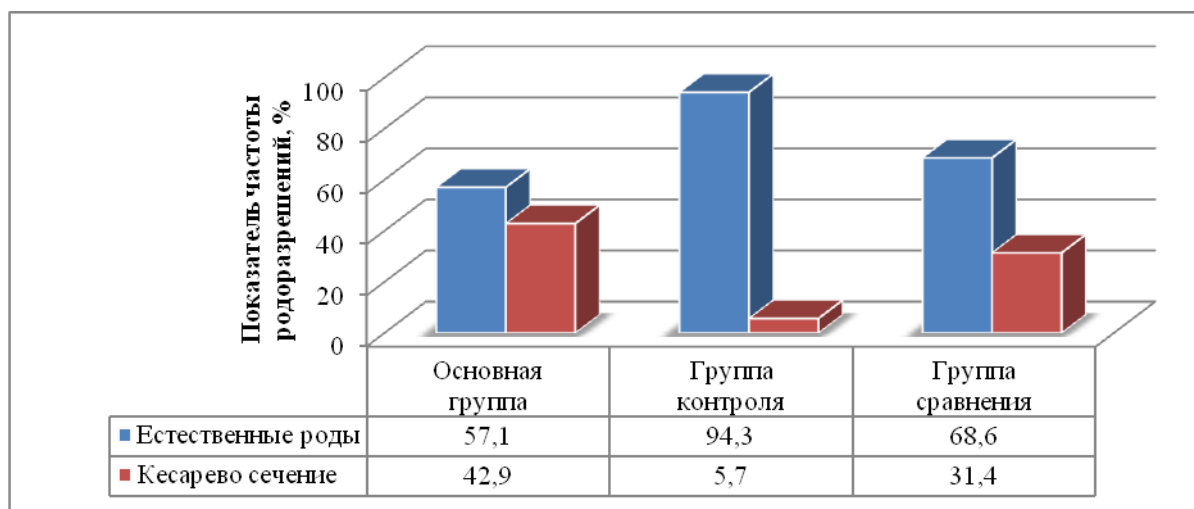


Рисунок 20 – Распределение пациенток проспективной группы в зависимости от метода родоразрешения

Удельный вес естественных родов у пациенток с табакокурением составил 20 (57,1 %) пациенток, с гестационной АГ – 24 (68,6 %) пациентки, а в контрольной группе – 33 (94,3 %) женщины.

Таким образом, удельный вес родоразрешений через естественные родовые пути был достоверно выше в группах контроля и сравнения по сравнению с пациентками основной группы ( $p < 0,05$ ). Но обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе кесарево сечение встречалось в 7,5 раза чаще по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

В процессе проведенного исследования оценивалась и взаимосвязь табакокурения и частоты преждевременных родов (рисунок 21).



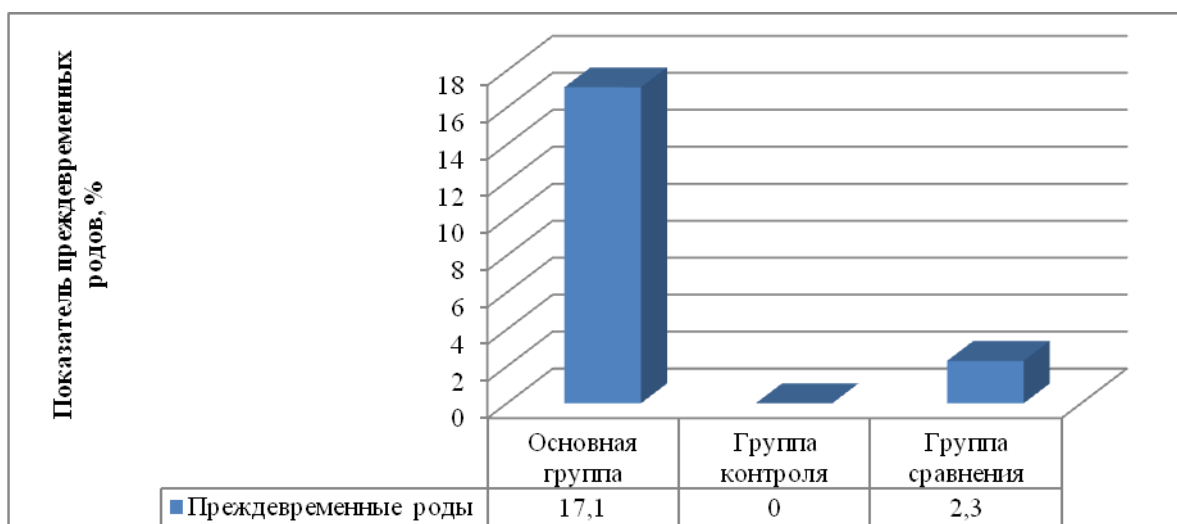


Рисунок 21 – Частота преждевременных родов у пациенток проспективной группы

При этом установлено, что у пациенток с табакокурением преждевременные роды произошли у 6 (17,1 %) беременных женщин, с гестационной АГ – у 1 (2,3 %) пациентки, а в группе контроля все роды были срочными ( $p < 0,01$ ).

При анализе сведений о перенесенных заболеваниях (ветряная оспа, корь, краснуха, вирусный паротит, гепатит А, ОРВИ) во всех трех группах статистически значимого различия по частоте их распространенности выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Среди экстрагенитальной патологии беременность у пациенток проспективной группы протекала на фоне миопии различной степени выраженности. В основной группе миопия обнаружена у 7 (20 %) женщин, в группах контроля и сравнения соответственно у 6 (17,1 %) и 5 (14,3 %) пациенток ( $p > 0,05$ ).

В группе пациенток с табакокурением чаще по сравнению с другими исследуемыми группами были выявлены данные о перенесенных ранее инфекциях, передаваемых половым путем. Так, в основной группе данный показатель составил 4 (11,4 %) случая, в группах контроля и сравнения инфекции, передаваемых половым путем, не встречались ( $p < 0,05$ ).

В процессе исследования был проведен сравнительный анализ удельного веса и основной структуры осложнений течения беременности (таблица 9).

**Таблица 9 – Структура осложнений течения беременности у пациенток проспективной группы**

<b>Осложнения беременности (шифр по МКБ)</b>	<b>Основная группа (n = 35), абс. ч., (%)</b>	<b>Группа контроля (n = 35), абс. ч., (%)</b>	<b>Группа сравнения (n = 35), абс. ч., (%)</b>	<b><math>\chi^2</math>, p-level</b>
Угрожающий аборт (O22.0)	12 (34,3)	5 (14,3)	6 (17,1)	4,788, p > 0,05
Рвота беременных (O21.0)	14 (40)	10 (28,6)	15 (42,9)	1,713, p > 0,05
Угроза преждевременных родов (O47.0)	16 (45,7)	4 (11,4)	8 (22,9)	10,909, p < 0,01
Признаки внутриутробной гипоксии плода (по данным ДПМ и КТГ)	10 (28,6)	0	2 (5,7)	15,806, p < 0,01
Отеки, вызванные беременностью (O12.0)	10 (28,6)	11 (31,4)	11 (31,4)	0,090, p > 0,05
Грипп	13 (37,1)	4 (11,4)	4 (11,4)	9,643, p < 0,01
Гестационная АГ (O13.0)	0	0	35 (100)	105,000, p < 0,01
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	5 (14,3)	2 (5,7)	2 (5,7)	2,188, p > 0,05
Анемия беременных	2 (5,7)	1 (2,9)	0	2,059, p > 0,05
Маловодие (O41.0)	10 (28,6)	3 (8,6)	4 (11,4)	6,036, p < 0,05
Многоводие (O40.0)	13 (37,1)	3 (8,6)	2 (5,7)	14,589, p < 0,01
Инфекции половых путей: цервициты (O23.8)	10 (28,6)	2 (5,7)	4 (11,4)	7,669, p < 0,05

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

При анализе структуры осложнений у пациенток с табакокурением было отмечено достоверно значимое увеличение таких осложнений течения беременности, как угрожающий аборт и угрожающие преждевременные роды – 28 (80,0 %) наблюдений, что в 3 раза чаще по сравнению с группой контроля (p < 0,01). Признаки внутриутробной гипоксии плода в основной группе наблюдались в 10 (28,6 %) случаях, при этом в группе контроля данной патологии вообще не было зарегистрировано (p < 0,01). Кроме того, у курящих пациенток беременность чаще осложнялась патологией околоплодных вод – 23 (65,7 %) эпизода (p < 0,01) и инфекциями половых путей – 10 (28,6 %) наблюдений, по сравнению с группой контроля и пациенток с гестационной АГ (p < 0,05). Однако нельзя оставить без внимания факт подверженности пациенток с табакокурением заболеванию гриппом – 13 (37,1 %) бере-

менных, что в 4 раза чаще, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью и с гестационной АГ,  $p < 0,01$  (таблица 9).

В таблице 10 перечислены осложнения течения родов у пациенток проспективной группы.

**Таблица 10 – Структура осложнений родов у пациенток проспективной группы**

Осложнения беременности (шифр по МКБ)	Основная группа (n = 35), абс. ч., (%)	Группа контроля (n = 35), абс. ч., (%)	Группа сравнения (n = 35), абс. ч., (%)	$\chi^2$ , p-level
Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O36.3)	4 (11,4)	0	2 (5,7)	4,242, $p > 0,05$
Преждевременные роды (O60.0)	6 (17,1)	0	1 (2,9)	9,490, $p < 0,01$
Преждевременное излитие околоплодных вод (O42.0)	7 (20,0)	0	3 (8,6)	8,179, $p < 0,05$
Обвитие пуповины (O69.1)	5 (14,3)	10 (28,6)	15 (42,9)	7,000, $p < 0,05$
Короткая пуповина (O69.3)	3 (8,6)	1 (2,9)	2 (5,7)	1,061, $p > 0,05$
Дефект последа (O73)	3 (8,6)	0	3 (8,6)	3,182, $p > 0,05$
Аномалии родовой деятельности (O62)	2 (5,7)	0	0	4,078, $p > 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (O45)	1 (2,9)	0	0	2,019, $p > 0,05$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

Как следует из таблицы 10 частота преждевременных родов существенно превышает аналогичные показатели в группах контроля и сравнения, составив 6 (17,1 %) эпизодов ( $p < 0,01$ ). Среди других осложнений необходимо указать на признаки внутриутробной гипоксии плода, потребовавшие предоставления медицинской помощи. В основной группе он оказался равным 11,4 %, в группе сравнения 5,7 %, а в контрольной группе указанное осложнение отсутствовало ( $p > 0,05$ ). По полученным результатам наиболее распространенными осложнениями родов у беременных на фоне табакокуре-

ния являлись преждевременные роды – 6 (17,1 %) эпизодов и преждевременное излитие околоплодных вод – 7 (20,0 %) случаев ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Учитывая структуру осложнений беременности, в родах в процессе исследования был проведен анализ гистологических заключений плацент родильниц проспективной группы (таблица 11).

**Таблица 11 – Результаты гистологического исследования плацент пациенток проспективной групп**

Гистологическое заключение	Перспективные группы			$\chi^2$ , p-level
	Основная (n = 35), абс.ч.,(%)	Контрольная (n = 35), абс.ч.,(%)	Сравнения (n = 35), абс.ч.,(%)	
Компенсаторное состояние плаценты (зрелая плацента)	5 (14,3)	30 (85,7)	20 (57,1)	38,432, $p < 0,01$
Выраженные компенсаторно-дегенеративные изменения	30 (85,7)	3 (8,6)	10 (28,6)	46,395, $p < 0,01$
Базальный децидуит	20 (57,1)	2 (5,7)	9 (25,7)	22,611, $p < 0,01$
Париетальный хориодецидуит	20 (57,1)	1 (2,9)	4 (11,4)	32,865, $p < 0,01$
Парабазальный интервиллузит	17 (48,6)	3 (8,6)	6 (17,1)	16,665, $p < 0,01$
Дисциркуляторные нарушения	18 (51,4)	2 (5,7)	8 (22,9)	19,091, $p < 0,01$
Очаговый интервиллузит	11 (31,4)	2 (5,7)	7 (20,0)	7,535, $p < 0,05$
Субхориальный интервиллузит	5(14,3)	1 (2,9)	4 (11,4)	2,874, $p > 0,05$
Плацентарный хориоамнионит	5(14,3)	1 (2,9)	5(14,3)	3,250, $p > 0,05$
Сосудистый фунукулит	2 (5,7)	0	0	4,078, $p > 0,05$
Плацентарный хориодецидуит	6 (17,1)	0	0	12,727, $p < 0,01$

Компенсаторное состояние плаценты в основной группе встречалось лишь в 5 (14,3 %) случаях. Патологические изменения в плаценте у родильниц основной группы были выявлены в 30 (85,7 %) эпизодах, в группах контроля и сравнения соответственно в 5 (14,3 %) случаях и в 15 (42,9 %) наблюдениях ( $p < 0,01$ ).

При оценке структуры морфологических изменений плаценты у родильниц в основной группе статистически достоверно чаще наблюдались та-

кие патологические изменения, как выраженные компенсаторно-дегенеративные изменения, базальный децидуит, париетальный хориодецидуит, парабазальный интервиллузит, дисциркуляторные нарушения, очаговый интервиллузит и плацентарный хориодецидуит ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Необходимо отметить, что при гистологическом исследовании плацент родильниц отмечалось сочетание различных морфологических изменений, но на фоне табакокурения эти изменения были явно выражены, что свидетельствует о более раннем их возникновении и прогрессировании ПН.

Принимая во внимание неблагоприятное влияние компонентов табачного дыма на развитие плода, мы провели анализ течения ранней неонатальной адаптации у новорожденных от матерей с табакокурением (таблица 12).

**Таблица 12 – Структура осложнений периода неонатальной адаптации у новорожденных проспективной группы**

Осложнения периода неонатальной адаптации (шифр по МКБ)	I группа (n = 35), абс. ч. (%)	II группа (n = 35), абс. ч. (%)	III группа (n = 35), абс. ч. (%)	$\chi^2$ , p-level
Гипоксическое поражение ЦНС (P52, P91.0)	23 (65,7)	5 (14,3)	11 (31,4)	20,559, $p < 0,01$
СЗРП (P05)	13 (37,1)	2 (5,7)	5 (14,3)	11,982, $p < 0,01$
ВПР плода (Q00-Q99)	6 (17,1)	0	0	12,727, $p < 0,01$
Малые аномалии развития сердца МАРС	6 (17,1)	3 (8,6)	5 (14,3)	1,154, $p > 0,05$
Морфологическая незрелость (P05.1)	0	1 (2,9)	1 (2,9)	1,019, $p < 0,01$
Конъюгационная желтуха (P58)	6 (17,1)	5 (14,3)	3 (8,6)	1,154, $p > 0,05$
Дыхательная недостаточность (P28.5)	1 (2,9)	0	0	2,019, $p > 0,05$
Недоношенность (P07.0)	6 (17,1)	0	1 (2,9)	9,490, $p < 0,01$
Респираторный дистресс-синдром (P22)	3 (8,6)	0	0	6,176, $p < 0,05$
Хромосомные аномалии	1 (2,9)	0	0	2,109, $p > 0,05$
Гемолитическая болезнь новорожденных (P55)	0	2 (5,7)	0	4,078, $p > 0,05$
Судорожный синдром (P90)	2 (5,7)	0	0	4,078, $p > 0,05$
Врожденная пневмония (P23)	1 (2,9)	0	0	2,109, $p > 0,05$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

Период неонатальной адаптации в основной группе был патологическим у 35 (100 %) новорождённых. В группах контроля и сравнения удельный вес новорождённых с патологическим течением периода неонатальной адаптации составил соответственно 15 (42,9 %) и 20 (57,1 %) новорождённых ( $\chi^2 27,857$ ,  $p < 0,01$ ).

Выявлены статистически значимые различия при сравнении среднегрупповых значений оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни новорождённого.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте у детей, рожденных от матерей с табакокурением, составила  $7,1 \pm 1,00$ , в группе контроля –  $7,5 \pm 0,51$  и сравнения –  $7,2 \pm 0,51$  балла.

Оценка по шкале Апгар на 5 минуте у детей, рожденных от матерей с табакокурением, составляла  $7,6 \pm 0,81$ , в группе контроля –  $8,1 \pm 0,47$  и сравнения –  $7,8 \pm 0,47$  балла соответственно.

Таким образом, наиболее низкие средние показатели по шкале Апгар на 1 и 5 минуте оказались у новорожденных от матерей с табакокурением по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) и у новорожденных от матерей с гестационной АГ ( $p > 0,05$ ).

Средний вес детей, рожденных от матерей с табакокурением, составил  $3\,022,6 \pm 646,59$  г и оказался самым низким по сравнению с группой контроля ( $3447,7 \pm 310,71$ ), ( $p < 0,05$ ) и сравнения ( $3169,7 \pm 471,31$ ), ( $p > 0,05$ ).

При оценке структуры осложнений неонатальной адаптации новорожденных в основной группе статистически достоверно чаще наблюдались такие осложнения течения периода неонатальной адаптации, как гипоксическое поражение ЦНС – 23 (65,7 %) наблюдения, СЗРП – 13 (37,1 %) случаев, ВПР плода – 6 (17,1 %) эпизодов, недоношенность – 6 (17,1 %) наблюдений и респираторный дистресс-синдром – 3 (8,6 %) случая, ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Перинатальное поражение ЦНС встречалось также у 11 (31,4 %) младенцев, рожденных от матерей с гестационной АГ. Но у беременных с гестационной АГ гипоксическое поражение ЦНС имело бессимптомное течение, в

то время как на фоне табакокурения протекало в фазе гипервозбудимости или угнетения.

При оценке частоты встречаемости такого осложнения, как функциональные фетальные коммуникации или МАРС, в основной группе этот показатель был достоверно выше по сравнению с пациентками контрольной группы и у пациенток с АГ, но при этом не было выявлено статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

Такие осложнения периода неонатальной адаптации, как дыхательная недостаточность, хромосомные аномалии, судорожный синдром, врожденная пневмония, встречались только у новорожденных от матерей с табакокурением, хотя статистической достоверности с группами контроля и сравнения не установлено ( $p > 0,05$ ).

В таблице 13 представлены наиболее часто встречающиеся пороки развития плода.

**Таблица 13 – Структура ВПР плода проспективной группы**

<b>ВПР плода (шифр по МКБ)</b>	<b>I группа (n = 920), абс. ч., (%)</b>	<b>II группа (n = 250), абс. ч., (%)</b>	<b>III группа (n = 200), абс. ч., (%)</b>	<b><math>\chi^2</math>, p-level</b>
ВПР ССС (Q20-Q28)	3 (8,6)	0	0	6,176, $p < 0,05$
ВПР почек(Q60-Q64)	1 (2,9)	0	0	2,019, $p < 0,01$
ВПР ОДА(Q65-Q79)	1 (2,9)	0	0	2,019, $p > 0,05$
ВПР органов дыхания (Q30-Q34)	1 (2,9)	0	0	2,019, $p > 0,05$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p – различия статистически достоверны при  $p\chi^2 < 0,05$  и менее*

При оценке структуры ВПР плода у беременных на фоне табакокурения отмечалась статистическая достоверность развития ВПР ССС по сравнению с группами контроля и сравнения ( $p < 0,05$ ). Другие ВПР плода, зарегистрированные в основной группе, но не встречавшиеся в других группах, не имели статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

## Резюме

На основании клинико-статистического анализа соматического и акушерско-гинекологического анамнезов у пациенток с табакокурением было выявлено следующее:

- все пациентки при выявлении факта беременности не отказывались от курения в течение всего гестационного срока;
- имел значение социальный фактор, чаще курящие беременные были безработными (68,6 %) и проживали в сельской местности (51,4 %);
- чаще гинекологический анамнез курящих пациенток был отягощен искусственными прерываниями беременности (57,1 %);
- течение беременности у курящих женщин сопровождалось различной акушерской патологией.

Практически у каждой пациентки беременность протекала на фоне перманентной угрозы ее прерывания и в 6 (17,1 %) случаях завершилась преждевременными родами. У курящих женщин беременность в 23 (65,7 %) наблюдениях осложнялась патологией околоплодных вод (маловодие, многоводие). При оценке состояния плода в антенатальном периоде (ДПМ, КТГ) в 10 (28,6 %) случаях были диагностированы признаки нарушения гемодинамики и гипоксия плода;

- при гистологическом исследовании плацент курящих родильниц значительно чаще отмечались выраженные компенсаторно-дегенеративные изменения (85,7 %), при этом отмечалось их сочетание с воспалительными процессами, что свидетельствует о выраженных функциональных нарушениях;
- течение периода неонатальной адаптации у беременных на фоне табакокурения осложнялось перинатальным поражением ЦНС (65,7 %) и СЗРП (37,1 %);
- средняя масса тела и оценка по шкале Апгар у новорожденных от матерей с табакокурением была ниже по сравнению с остальными пациентками;



- на фоне табакокурения у новорожденных чаще отмечались ВПР (ССС, почек, органов грудной клетки, ОДА).

На основании полученных данных можно предположить, что тяжесть состояния новорожденных от курящих матерей была обусловлена перинатальным поражением ЦНС, наличием задержки внутриутробного развития, недоношенностью.

При проведении корреляционного анализа в группе пациенток с табакокурением была выявлена положительная связь между возрастом и стажем курения ( $r = 0,35$ ), социальной занятостью и угрожающим абортom ( $r = 0,37$ ) и ранним токсикозом ( $r = 0,45$ ), угрожающим абортom и угрозой преждевременных родов ( $r = 0,66$ ), патологией околоплодных вод и стажем курения ( $r = 0,47$ ), количеством сигарет, выкуриваемых матерью и росто-весовыми показателями новорожденных ( $r = 0,42; 0,46$ ), формированием ВПР ( $r = 0,43$ ), СЗРП ( $r = 0,38$ ), преждевременными родами, дыхательной недостаточностью и СДР плода ( $r = 0,56$ ), и др.

Таким образом, все курящие женщины входят в группу высокого риска по неблагоприятному течению беременности, родов и периода неонатальной адаптации у новорожденных.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса у беременных проспективной группы при исследовании методом лазерной доплеровской флоуметрии**

В последнее время в различных областях медицины широкое применение получил метод лазерной доплеровской флоуметрии. ЛДФ является неинвазивным современным методом функциональной диагностики состояния системы микроциркуляции. Его применение в акушерской практике изучено недостаточно.

В настоящем исследовании представлены результаты изучения состояния системы микроциркуляции у беременных с физиологически протекающей беременностью, гестационной АГ и у пациенток с табакокурением в скрининговые сроки (11-14 недель, 18-22 недель, 30-34 недель).

В исследуемых группах на первом этапе обработки ЛДФ-грамм были определены показатели базального кровотока (среднее значение показателя микроциркуляции –  $M$ , параметр СКО ( $\sigma$ ) – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения  $M$ , коэффициент вариации –  $Kv$ ).

В настоящем исследовании был проанализирован показатель индекса флаксмоций (ИФМ), который дает интегральную характеристику соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока, характеризуя эффективность регуляции модуляций в системе микроциркуляции.

На втором этапе обработки ЛДФ-грамм был проведен более детальный анализ функционирования микрогемодициркуляторного русла с анализом амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний перфузии. По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах можно оценивать функциональное состояние определенных механизмов кон-

троля перфузии. Для расчета АЧС применяется несколько способов математической обработки: быстрое преобразование Фурье, математические узкополосные фильтры Butterworth и вейвлет-преобразование, которое наилучшим образом выявляет периодичность процессов физиологической природы.

С помощью вейвлет-анализа был изучен АЧС активных (вазоконстрикторных) и пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции кровотока в системе микроциркуляции. Кроме того, проведен анализ тонусов микрососудов (нейрогенный, миогенный) и показатель шунтирования (ПШ).

Нейрогенный тонус (НТ) – соотношение СКО и амплитуды колебаний кровотока в нейрогенном диапазоне (безразмерная величина), обусловленное адренергическим влиянием симпатической нервной системы на адренорецепторы артериолы.

Миогенный тонус (МТ) – соотношение СКО и амплитуды колебаний кровотока в миогенном диапазоне (безразмерная величина), связанное с мышечным тонусом прекапиллярных сфинктеров, регулирующих поступление крови в капиллярное звено микроциркуляторного русла.

ПШ – соотношение МТ и НТ – отражает степень шунтирования кровотока и ишемию ткани.

### **3.1.1. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у беременных с физиологическим течением беременности**

Значения основных показателей микроциркуляции (М, СКО,  $K_v$ ), полученных на первом этапе обработки ЛДФ-грамм у пациенток с физиологически протекающей беременностью в каждом триместре беременности, представлены в таблице 14.

В результате обработки ЛДФ-грамм и оценки базальных параметров микроциркуляции было установлено, что в группе контроля по мере увеличения срока беременности отмечается разный степени рост всех показателей микроциркуляции фетоплацентарного комплекса (М, СКО ( $p < 0,05$ ) и  $K_v$  ( $p < 0,05$ )).

**Таблица 14 – Показатели базального кровотока микроциркуляции у пациенток с физиологически протекающей беременностью**

Показатели	Триместры, n = 35		
	I триместр (11–14 недель)	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Среднее значение показателя микроциркуляции (пф. ед.)</b>			
M ± m	6,00 ± 0,17	6,90 ± 0,25	8,40 ± 0,27
Медиана	5,84	7,03	8,47
Квартили нижний; верхний	5,20; 6,80	5,68; 7,99	7,39; 9,45
Процентили 5; 95	4,53; 7,94	4,51; 9,88	5,48; 11,60
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,008 (t = 153,00; z = 2,6534) $P^2$ : p = 0,0008 (t = 85,00; z = 3,3471) $P^3$ : p = 0,00001 (t = 18,00; z = 4,8646) $P^4$ : p = 0,00000 (df = 2; $\chi^2 = 25,1533$ )		
<b>Среднее квадратическое отклонение (пф. ед.)</b>			
M ± m	0,48 ± 0,044	0,58 ± 0,05	0,82 ± 0,09
Медиана	0,41	0,51	0,75
Квартили нижний; верхний	0,33; 0,64	0,31; 0,81	0,48; 1,07
Процентили 5; 95	0,14; 0,92	0,26; 1,07	0,24; 1,92
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,1197 (t = 206,50; z = 1,5558) $P^2$ : p = 0,0464 (t = 157,50; z = 1,9914) $P^3$ : p = 0,0029 (t = 123,50; z = 2,9748) $P^4$ : p = 0,0016 (df = 2; $\chi^2 = 12,8593$ )		
<b>Коэффициент вариации (пф. ед.)</b>			
M ± m	8,20 ± 0,65	8,70 ± 0,77	9,80 ± 0,99
Медиана	7,27	8,15	8,83
Квартили нижний; верхний	4,82; 11,1	4,29; 11,29	5,71; 12,39
Процентили 5; 95	2,74; 14,05	3,60; 17,15	3,24; 21,35
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,5664 (t = 280,00; z = 0,5733) $P^2$ : p = 0,4658 (t = 225,00; z = 0,7293) $P^3$ : p = 0,2870 (t = 250,00; z = 1,0646) $P^4$ : p = 0,23058 (df = 2; $\chi^2 = 2,9343$ )		
<b>Показатель индекса флаксмоций (у.е.)</b>			
M ± m	1,56 ± 0,09	1,58 ± 0,08	1,61 ± 0,09
Медиана	1,47	1,64	1,60
Квартили нижний; верхний	1,10; 1,92	1,19; 1,93	1,21; 1,93
Процентили 5; 95	0,75; 2,48	0,74; 2,31	0,70; 2,49
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,7681 (t = 297,00; z = 2,9448) $P^2$ : p = 0,9776 (t = 262,50; z = 0,0280) $P^3$ : p = 0,5945 (t = 282,50; z = 0,5323) $P^4$ : p = 0,90947 (df = 2; $\chi^2 = 0,1898$ )		

*Примечание:  $P^1$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I и II триместрами беременности;  $P^2$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между II и III триместрами беременности;  $P^3$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I и III триместрами беременности;  $P^4$  – критерий Фридмана для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I, II и III триместрами беременности*

В таблице 15 представлены амплитуды колебаний микрокровотока в диапазонах активных и пассивных регуляторных ритмов, а также рассчитаны НТ, МТ и ПШ в контрольной группе исследования.

**Таблица 15 – Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний перфузий у пациенток с физиологически протекающей беременностью**

Показатели	Триместры, n = 35		
	I триместр (11–14 недель)	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Амплитуды колебаний нейрогенного ритма (0,02–0,06 Гц), пф. ед.</b>			
М ± m	0,24 ± 0,02	0,38 ± 0,04	0,49 ± 0,06
Медиана	0,21	0,31	0,35
Квартили нижний; верхний	0,15; 0,29	0,19; 0,47	0,24; 0,66
Процентили 5; 95	0,00; 0,52	0,13; 0,92	0,12; 1,34
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,0243 (t = 177,50; z = 2,2521) $P^2$ : p = 0,3644 (t = 215,50; z = 0,9069) $P^3$ : p = 0,0008 (t = 102,50; z = 3,3338) $P^4$ : p = 0,0064 (df = 2; $\chi^2 = 10,1029$ )		
<b>Амплитуды колебаний миогенного ритма (0,06–0,2 Гц), пф. ед.</b>			
М ± m	0,30 ± 0,04	0,38 ± 0,03	0,55 ± 0,07
Медиана	0,25	0,34	0,39
Квартили нижний; верхний	0,20; 0,31	0,22; 0,50	0,32; 0,65
Процентили 5; 95	0,08; 0,79	0,13; 0,84	0,15; 1,36
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,0406 (t = 190,00; z = 2,0474) $P^2$ : p = 0,2002 (t = 195,50; z = 1,2808) $P^3$ : p = 0,0012 (t = 118,00; z = 3,2267) $P^4$ : p = 0,0056 (df = 2; $\chi^2 = 10,3796$ )		
<b>Амплитуды колебаний дыхательного ритма (0,2–0,6 Гц), пф. ед.</b>			
М ± m	0,19 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,33 ± 0,05
Медиана	0,13	0,15	0,27
Квартили нижний; верхний	0,10; 0,22	0,11; 0,25	0,18; 0,41
Процентили 5; 95	0,05; 0,48	0,08; 0,60	0,11; 0,64
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,2209 (t = 212,00; z = 1,2239) $P^2$ : p = 0,0102 (t = 117,00; z = 2,5671) $P^3$ : p = 0,0011 (t = 116,50; z = 3,2512) $P^4$ : p = 0,0011 (df = 2; $\chi^2 = 13,6119$ )		
<b>Амплитуды колебаний сердечного ритма (0,6–1,6 Гц), пф. ед.</b>			
М ± m	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,21 ± 0,02
Медиана	0,12	0,10	0,19
Квартили нижний; верхний	0,09; 0,16	0,09; 0,19	0,13; 0,29
Процентили 5; 95	0,04; 0,22	0,05; 0,33	0,08; 0,43
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,9146 (t = 274,50; z = 0,1072) $P^2$ : p = 0,0058 (t = 116,50; z = 2,7580) $P^3$ : p = 0,0005 (t = 64,00; z = 3,4657) $P^4$ : p = 0,0012 (df = 2; $\chi^2 = 13,5039$ )		

Показатели	Триместры, n = 35		
	I триместр (11–14 недель)	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Нейрогенный тонус</b>			
М ± m	2,11 ± 0,21	1,7 ± 0,01	1,81 ± 0,14
Медиана	1,90	1,76	1,78
Квартили нижний; верхний	1,51; 2,25	1,20; 2,08	1,30; 2,37
Процентили 5; 95	0,00 ± 5,54	0,88; 2,88	0,81; 3,68
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,1383 (t = 224,50; z = 1,4823) $P^2$ : p = 0,6242 (t = 223,00; z = 0,4899) $P^3$ : p = 0,3256 (t = 240,00; z = 0,9830) $P^4$ : p = 0,2466 (df = 2; $\chi^2$ = 2,8000)		
<b>Миогенный тонус</b>			
М ± m	1,91 ± 0,13	1,63 ± 0,13	1,78 ± 0,14
Медиана	1,76	1,51	1,58
Квартили нижний; верхний	1,54; 1,95	1,12; 1,78	1,31; 2,10
Процентили 5; 95	0,86; 3,69	0,89; 2,92	0,84; 3,32
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,090 (t = 211,50; z = 1,6952) $P^2$ : p = 0,3176 (t = 197,00; z = 0,9994) $P^3$ : p = 0,3786 (t = 246,00; z = 0,8805) $P^4$ : p = 0,0788 (df = 2; $\chi^2$ = 5,0815)		
<b>Показатель шунтирования</b>			
М ± m	0,82 ± 0,05	0,94 ± 0,04	0,97 ± 0,06
Медиана	0,84	1,00	0,98
Квартили нижний; верхний	0,66; 1,03	0,84; 1,09	0,79; 1,07
Процентили 5; 95	0,00; 1,18	0,46; 1,38	0,44; 1,64
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,1880 (t = 220,50; z = 1,3164) $P^2$ : p = 0,0466 (t = 193,50; z = 1,9900) $P^3$ : p = 0,6671 (t = 241,00; z = 0,4300) $P^4$ : p = 0,3393 (df = 2; $\chi^2$ = 2,1618)		

*Примечание:  $P^1$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I и II триместрами беременности;  $P^2$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между II и III триместрами беременности;  $P^3$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I и III триместрами беременности;  $P^4$  – критерий Фридмана для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I, II и III триместрами беременности*

При анализе АЧС у беременных с физиологическим течением беременности отмечается статистическое значимое увеличение всех амплитуд колебаний регуляторных ритмов как активных, так и пассивных ( $p < 0,05$ ). В этой же группе также отмечали снижение значений НТ и МТ во II триместре беременности, но в III триместре регистрировали рост данных показателей без статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ).

На рисунках 22, 23, 24 представлены ЛДФ-граммы пациенток с физиологическим течением беременности, полученные в процессе исследования в каждом триместре беременности.

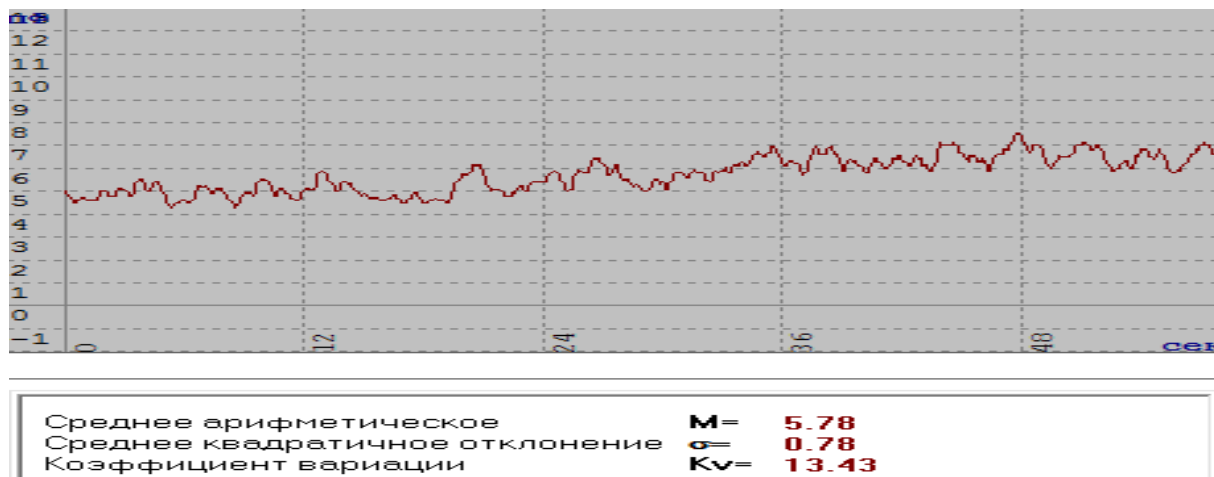


Рисунок 22 – ЛДФ-грамма пациентки И., 22 года, I триместр беременности

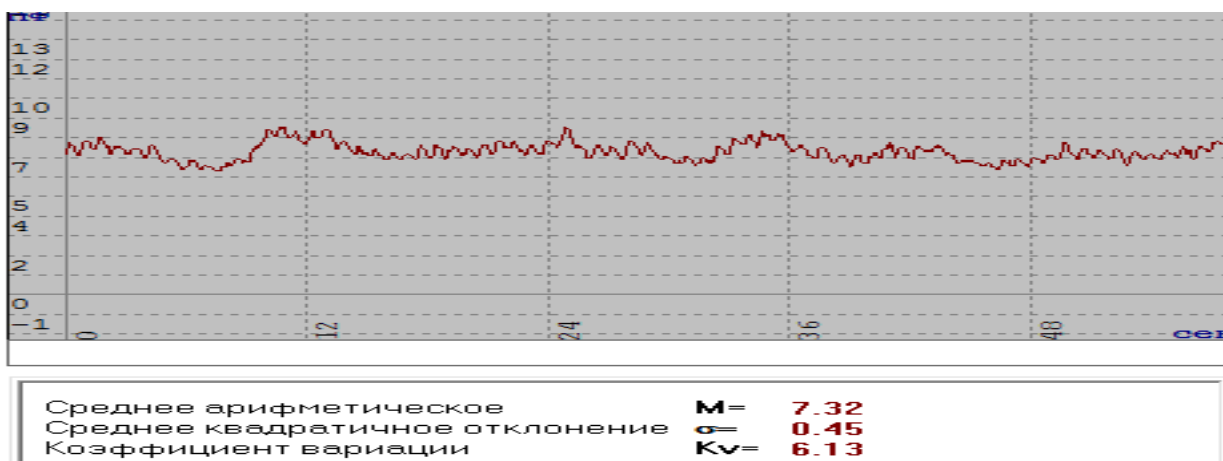


Рисунок 23 – ЛДФ-грамма пациентки И., 22 года, II триместр беременности

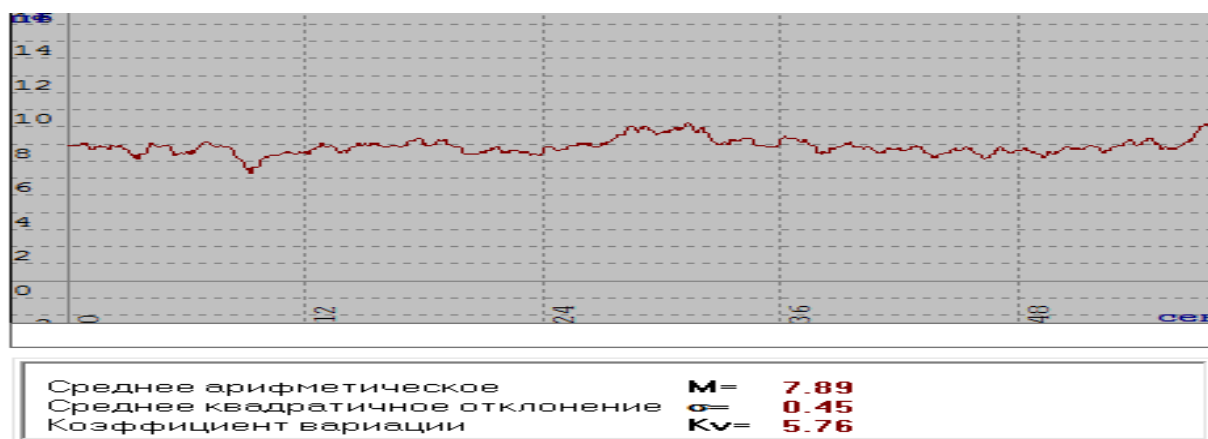


Рисунок 24 – ЛДФ-грамма пациентки И., 22 года, III триместр беременности

При анализе основных показателей микроциркуляции у беременных с физиологическим течением беременности в I триместре беременности были выявлены корреляционные зависимости: СКО с  $K_v$  ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами миогенных ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), МТ ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ );  $K_v$  с ИФМ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами миогенных ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ), МТ ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ); ИФМ с амплитудами дыхательных ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,01$ ) и НТ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Во II триместре беременности корреляционные зависимости имели следующие значения: М с  $K_v$  ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ); СКО с  $K_v$  ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ );  $K_v$  с М ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ), СКО ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,01$ ) амплитудами нейрогенных ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ) и миогенных ритмов ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ); дыхательных ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ); ИФМ с амплитудой сердечных ритма ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), НТ ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,01$ ); МТ ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

Для всех исследуемых показателей в III триместре беременности также были определены корреляционные зависимости: М с СКО ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), с амплитудой дыхательного ритма ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ); СКО с  $K_v$  ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ );  $K_v$  с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ), Д ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ); ИФМ с амплитудой Н ритма ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ).



### 3.1.2. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационной артериальной гипертензией

В таблице 16 представлены значения основных показателей микроциркуляции (M, СКО, Kv), полученные на первом этапе обработки ЛДФ-грамм у беременных с гестационной АГ во II и III триместрах беременности (гипертензия возникает после 20 недели беременности, артериальное давление нормализуется в течение 6–8 недель послеродового периода).

Таблица 16 – Показатели базального кровотока микроциркуляции у беременных с гестационной артериальной гипертензией

Показатели	Триместры, n = 35	
	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Среднее значение показателя микроциркуляции (пф. ед.)</b>		
M ± m	5,70 ± 0,36	7,40 ± 0,37
Медиана	5,30	6,65
Квартили нижний; верхний	3,95; 7,27	5,52; 9,54
Процентили 5; 95	3,35; 8,50	5,02; 11,80
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,0022 (t = 128,00; z = 3,0629)	
<b>Среднее квадратическое отклонение (пф. ед.)</b>		
M ± m	0,48 ± 0,05	0,77 ± 0,12
Медиана	0,37	0,62
Квартили нижний; верхний	0,27; 0,65	0,43; 0,75
Процентили 5; 95	0,17; 1,38	0,21; 2,44
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,0137 (t = 164,50; z = 2,4650)	
<b>Коэффициент вариации (%)</b>		
M ± m	8,60 ± 0,83	10,20 ± 1,11
Медиана	7,00	8,89
Квартили нижний; верхний	5,28; 11,02	6,18; 12,16
Процентили 5; 95	2,34; 18,84	3,68; 26,76
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,1846 (t = 234,00; z = 1,3267)	
<b>Показатель индекса флаксмоций (у. е.)</b>		
M ± m	1,5 ± 0,10	1,60 ± 0,09
Медиана	1,36	1,48
Квартили нижний; верхний	1,07; 1,79	1,14; 1,96
Процентили 5; 95	0,81; 2,56	0,76; 2,83
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,6174 (t = 284,50; z = 0,4996)	

Примечание: P<sup>1</sup> – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при p < 0,05 и менее между II и III триместрами беременности

В результате обработки ЛДФ-грамм и оценки базальных параметров микроциркуляции установлено, что у беременных с гестационной АГ по мере увеличения срока беременности отмечается рост всех показателей микроциркуляции фетоплацентарного комплекса (M, СКО ( $p < 0,05$ ) и Kv ( $p > 0,05$ )).

В таблице 17 представлены амплитуды колебаний кровотока активных и пассивных частотных диапазонов, а также рассчитаны НТ, МТ и ПШ пациенток группы сравнения.

**Таблица 17 – Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний перфузий у беременных с гестационной артериальной гипертензией**

Показатели	Триместры, n = 35	
	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Амплитуды колебаний нейрогенного ритма (0,02–0,06 Гц), пф.ед.</b>		
M ± m	0,29 ± 0,03	0,42 ± 0,05
Медиана	0,24	0,43
Квартили нижний; верхний	0,14; 0,47	0,19; 0,60
Процентили 5; 95	0,06; 0,65	0,07; 1,07
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p=0,0518 (t=160,00; z=1,9447)	
<b>Амплитуды колебаний миогенного ритма (0,06–0,2 Гц), пф.ед.</b>		
M ± m	0,34 ± 0,04	0,46 ± 0,06
Медиана	0,29	0,42
Квартили нижний; верхний	0,16; 0,48	0,15; 0,53
Процентили 5; 95	0,08; 0,90	0,08; 1,21
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,0000 (t = 0,0000; z = 5,1594)	
<b>Амплитуды колебаний дыхательного ритма (0,2–0,6 Гц), пф.ед.</b>		
M ± m	0,18 ± 0,02	0,33 ± 0,07
Медиана	0,14	0,20
Квартили нижний; верхний	0,11; 0,21	0,12; 0,32
Процентили 5; 95	0,07; 0,54	0,07; 1,51
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,1119 (t = 150,50; z = 2,5132)	
<b>Амплитуды колебаний сердечного ритма (0,6–1,6 Гц), пф.ед.</b>		
M ± m	0,14 ± 0,01	0,21 ± 0,05
Медиана	0,11	0,15
Квартили нижний; верхний	0,08; 0,22	0,10; 0,19
Процентили 5; 95	0,04; 0,36	0,06; 0,47
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,2347 (t = 228,00; z = 1,1882)	

Показатели	Триместры, n = 35	
	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Нейрогенный тонус</b>		
М ± m	1,90 ± 0,14	2,04 ± 0,16
Медиана	1,97	1,88
Квартили нижний; верхний	1,24; 2,29	1,29; 2,38
Процентили 5; 95	0,93; 3,26	1,02; 4,08
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,7933 (t = 299,00; z = 0,2621)	
<b>Миогенный тонус</b>		
М ± m	1,74 ± 0,14	1,86 ± 0,14
Медиана	1,61	1,50
Квартили нижний; верхний	1,11; 2,13	1,27; 2,45
Процентили 5; 95	0,83; 4,35	0,96; 4,35
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,4222 (t = 266,00; z = 0,8026)	
<b>Показатель шунтирования</b>		
М ± m	0,94 ± 0,04	0,96 ± 0,05
Медиана	0,94	0,98
Квартили нижний; верхний	0,80; 1,05	0,75; 1,07
Процентили 5; 95	0,58; 1,42	0,51; 1,40
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,7807 (t = 298,00; z = 0,2784)	

Примечание: P<sup>1</sup> – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при p < 0,05 и менее между II и III триместрами беременности

При анализе АЧС в группе сравнения отмечалось увеличение всех амплитуд колебаний регуляторных ритмов (активных и пассивных), а также показателей НТ, МТ и ПШ. При этом статистически значимое увеличение отмечается при анализе АЧС активных ритмов (Н и М ритмов) (p < 0,05). На рисунках 25, 26 представлены ЛДФ-граммы беременной пациентки с гестационной АГ, полученные в процессе исследования во II и III триместрах беременности.

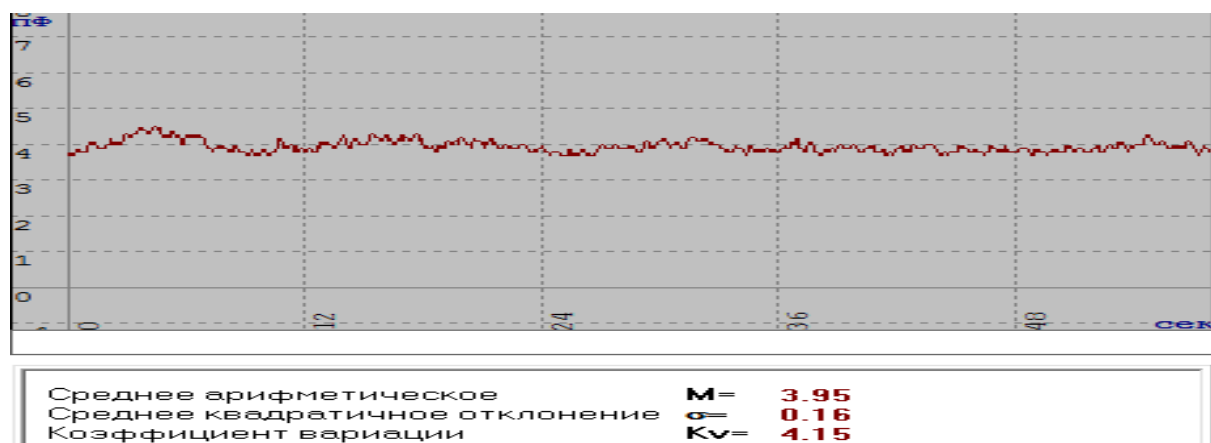


Рисунок 25 – ЛДФ-грамма пациентки Б., 28 лет, II триместр беременности

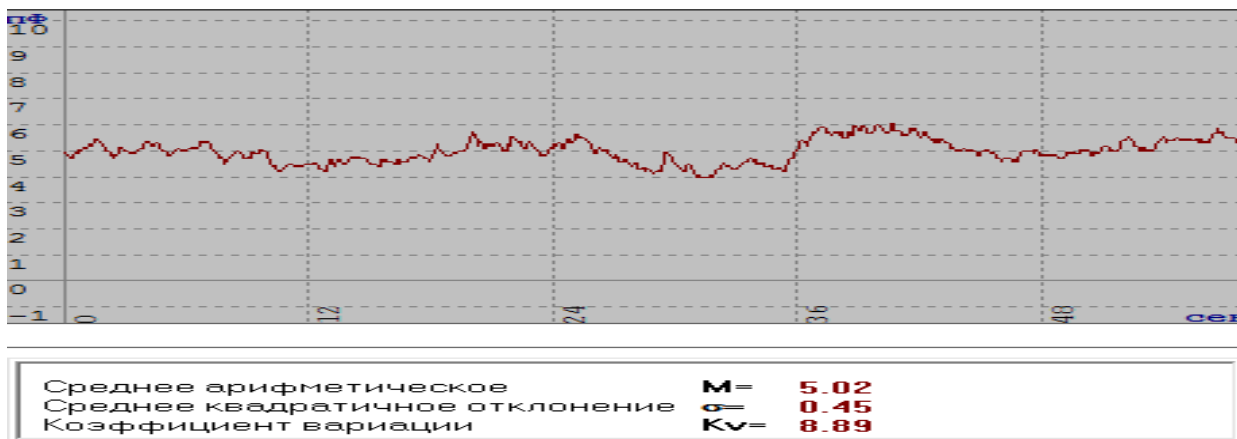


Рисунок 26 – ЛДФ-грамма пациентки Б., 28 лет, III триместр беременности

При анализе основных параметров микроциркуляции у беременных с гестационной АГ во II триместре беременности были выявлены корреляционные зависимости: М с СКО ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), амплитудами дыхательных ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ), МТ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ); СКО с Kv ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,01$ ), ИФМ ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ); Kv с ИФМ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ); ИФМ с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ) и миогенных ритмов ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ).

В III триместре беременности корреляционные зависимости оказались равными следующим значениям: М с амплитудой сердечного ритма ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ); СКО с Kv ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ); Kv с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ); ИФМ с НТ ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ) и ПШ ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ).

### 3.1.3. Состояние эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса у беременных с табакокурением

В таблице 18 представлены значения основных показателей микроциркуляции (М, СКО, Kv), полученных на первом этапе обработки ЛДФ-грамм у беременных с табакокурением.

В результате обработки ЛДФ-грамм и оценки базальных параметров микроциркуляции установлено, что у беременных на фоне табакокурения по мере увеличения срока беременности отмечается разная степень снижения всех показателей микроциркуляции фетоплацентарного комплекса (М, СКО) ( $p < 0,05$ ) и Kv ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о негативном влиянии никотина на состояние сосудов и микроциркуляции.

Так, у беременных на фоне табакокурения значение медианы М в I триместре беременности составило 5,47 при интерквартильных и интерперцентильных размахх [4,42; 6,90] и [3,46; 8,75] соответственно что ниже, чем у беременных с физиологическим течением беременности ( $p > 0,05$ ). Во II триместре беременности значение медианы М у пациенток с табакокурением также оказалось статистически ниже и составило 3,76 при интерквартильных и интерперцентильных размахх [3,35; 4,17] и [2,11; 5,06] соответственно. Эти показатели оказались меньше, чем у беременных в группах контроля и сравнения ( $p < 0,05$ ).

В III триместре беременности значение М продолжало снижаться, медиана М была равна 2,77 при интерквартильных и интерперцентильных размахх [2,27; 2,87] и [1,65; 3,94] соответственно. В группах контроля и сравнения, наоборот, с увеличением срока беременности отмечался рост данного показателя ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, у беременных на фоне табакокурения было зарегистрировано снижение показателей СКО ( $p < 0,05$ ) и Kv ( $p > 0,05$ ) по мере увеличения срока гестации. При сравнении значений этих показателей у беременных с физиологическим течением беременности и с гестационной АГ, наоборот, отмечалось статистически значимое увеличение показателей ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 18 – Показатели базального кровотока микроциркуляции у беременных с табакокурением**

Показатели	Триместры, n = 35		
	I триместр (11–14 недель)	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Среднее значение показателя микроциркуляции (пф. ед.)</b>			
M ± m	5,70 ± 0,27	3,80 ± 0,13	2,80 ± 0,13
Медиана	5,47	3,70	2,69
Квартили нижний; верхний	4,42; 6,90	3,35; 4,17	2,27; 2,87
Процентили 5; 95	3,46; 8,75	2,11; 5,06	1,65; 3,94
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,00001 (t = 45,00; z = 4,4224) P <sup>2</sup> : p = 0,00013 (t = 82,00; z = 3,8163) P <sup>3</sup> : p = 0,000001 (t = 10,00; z = 4,9956) P <sup>4</sup> : p = 0,00000 (df = 2; x <sup>2</sup> = 46,4571)		
<b>Среднее квадратическое отклонение (пф. ед.)</b>			
M ± m	0,62 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,36 ± 0,04
Медиана	0,63	0,38	0,26
Квартили нижний; верхний	0,37; 0,73	0,26; 0,58	0,21; 0,42
Процентили 5; 95	0,17; 1,16	0,18; 0,92	0,16; 0,78
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,0188 (t = 171,50; z = 2,3504) P <sup>2</sup> : p = 0,0607 (t = 200,50; z = 1,8754) P <sup>3</sup> : p = 0,0001 (t = 85,50; z = 3,7590) P <sup>4</sup> : p = 0,00203 (df = 2; x <sup>2</sup> = 12,4000)		
<b>Коэффициент вариации (%)</b>			
M ± m	11,20 ± 0,90	10,50 ± 0,80	10,30 ± 0,52
Медиана	10,75	9,36	10,25
Квартили нижний; верхний	6,09; 14,78	7,98; 12,25	8,08; 11,54
Процентили 5; 95	3,76; 19,31	4,88; 23,29	6,04; 15,42
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,6002 (t = 283,00; z = 0,5241) P <sup>2</sup> : p = 0,8957 (t = 307,00; z = 0,1310) P <sup>3</sup> : p = 0,3944 (t = 263,00; z = 0,8517) P <sup>4</sup> : p = 0,81873 (df = 2; x <sup>2</sup> = 0,4000)		
<b>Показатель индекса флаксмоций (у. е.)</b>			
M ± m	1,50 ± 0,09	1,40 ± 0,10	1,20 ± 0,07
Медиана	1,49	1,31	1,12
Квартили нижний; верхний	1,23; 1,82	1,05; 1,69	0,86; 1,52
Процентили 5; 95	0,70; 2,50	0,73; 2,50	0,58; 2,00
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,2448 (t = 244,00; z = 1,1629) P <sup>2</sup> : p = 0,0915 (t = 212,00; z = 1,6870) P <sup>3</sup> : p = 0,0157 (t = 167,50; z = 2,4159) P <sup>4</sup> : p = 0,02237 (df = 2; x <sup>2</sup> = 7,6000)		

*Примечание: P<sup>1</sup> – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при p < 0,05 и менее между I и II триместрами беременности; P<sup>2</sup> – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при p < 0,05 и менее между II и III триместрами беременности; P<sup>3</sup> – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при p < 0,05 и менее между I и III триместрами беременности; P<sup>4</sup> – критерий Фридмана для сравнения статистической значимости при p < 0,05 и менее между I, II и III триместрами беременности*

В.И. Козловым и соавт. (2006) была предложена классификация, согласно которой выделяют четыре степени расстройств микроциркуляции по значению ИФМ, характеризующиеся различными уровнями декомпенсации тканевого кровотока [41].

Согласно данной классификации у беременных с табакокурением с увеличением гестационного срока отмечается снижение ИФМ, что свидетельствует о прогрессировании нарушений микроциркуляции из легкой степени в среднетяжелую ( $p < 0,05$ ). Так, в первом триместре беременности ИФМ равен 1,54 при интерквартильных и интерперцентильных размахах [1,23; 1,82] и [0,70; 2,50] соответственно. В третьем триместре беременности данный показатель равен 1,22 при интерквартильных и интерперцентильных размахах [0,86; 1,52] и [0,58; 2,0] соответственно. В группе контроля и сравнения данный показатель находится в референтных значениях.

В таблице 19 представлены амплитуды колебаний кровотока активных и пассивных частотных диапазонов, а также рассчитаны НТ, МТ и ПШ у беременных с табакокурением.

**Таблица 19 – Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний перфузий у беременных с табакокурением**

Показатели	Триместры, n = 35		
	І триместр (11–14 недель)	ІІ триместр (15–28 недели)	ІІІ триместр (29–40 недели)
<b>Амплитуды колебаний нейрогенного ритма (0,02–0,06 Гц), пф. ед.</b>			
М ± m	0,41 ± 0,05	0,32 ± 0,04	0,20 ± 0,02
Медиана	0,34	0,24	0,18
Квартили нижний; верхний	0,19; 0,47	0,13; 0,38	0,12; ,29
Процентили 5; 95	0,05; 1,08	0,09; 1,08	0,08; 0,45
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,1427 (t = 225,50; z = 1,4659) $P^2$ : p = 0,0641 (t = 202,00; z = 1,8508) $P^3$ : p = 0,00026 (t = 76,00; z = 3,6540) $P^4$ : p = 0,00684 (df = 2; $\chi^2 = 9,9710$ )		

Показатели	Триместры, n = 35		
	I триместр (11–14 недель)	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Амплитуды колебаний миогенного ритма (0,06–0,2 Гц), пф. ед.</b>			
M ± m	0,42 ± 0,04	0,30 ± 0,03	0,22 ± 0,02
Медиана	0,34	0,24	0,19
Квартили нижний; верхний	0,19; 0,50	0,17; 0,37	0,11; 0,31
Процентили 5; 95	0,090; 1,09	0,10; 0,69	0,08; 0,37
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,1177 (t = 219,50; z = 1,5642) P <sup>2</sup> : p = 0,0286 (t = 169,50; z = 2,1883) P <sup>3</sup> : p = 0,00000 (t = 0,00; z = 5,1594) P <sup>4</sup> : p = 0,00664 (df = 2; x <sup>2</sup> = 10,02920)		
<b>Амплитуды колебаний дыхательного ритма (0,2–0,6 Гц), пф. ед.</b>			
M ± m	0,23 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,17 ± 0,02
Медиана	0,17	0,14	0,10
Квартили нижний; верхний	0,11; 0,28	0,09; 0,17	0,08; 0,20
Процентили 5; 95	0,06; 0,59	0,06; 0,43	0,05; 0,51
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,0782 (t = 194,50; z = 1,7609) P <sup>2</sup> : p = 0,5200 (t = 244,50; z = 0,6432) P <sup>3</sup> : p = 0,02003 (t = 173,00; z = 2,3258) P <sup>4</sup> : p = 0,01594 (df = 2; x <sup>2</sup> = 8,2773)		
<b>Амплитуды колебаний сердечного ритма (0,6–1,6 Гц), пф. ед.</b>			
M ± m	0,15 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Медиана	0,13	0,11	0,10
Квартили нижний; верхний	0,10; 0,20	0,07; 0,16	0,06; 0,13
Процентили 5; 95	0,05; 0,28	0,04; 0,27	0,04; 0,33
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,1347 (t = 184,00; z = 1,4959) P <sup>2</sup> : p = 0,5735 (t = 249,00; z = 0,5628) P <sup>3</sup> : p = 0,0064 (t = 148,50; z = 2,7271) P <sup>4</sup> : p = 0,00089 (df = 2; x <sup>2</sup> = 14,0526)		
<b>Нейрогенный тонус</b>			
M ± m	1,81 ± 0,13	1,73 ± 0,10	1,93 ± 0,10
Медиана	1,83	1,79	1,82
Квартили нижний; верхний	1,30; 2,18	1,27; 2,10	1,49; 2,30
Процентили 5; 95	0,81; 3,43	0,85; 2,88	1,08; 3,47
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,6465 (t = 287,00; z = 0,4586) P <sup>2</sup> : p = 0,2255 (t = 241,00; z = 0,0819) P <sup>3</sup> : p = 0,9347 (t = 310,00; z = 1,5428) P <sup>4</sup> : p = 0,46235 (df = 2; x <sup>2</sup> = 1,5428)		
<b>Миогенный тонус</b>			
M ± m	1,68 ± 0,12	1,60 ± 0,09	1,77 ± 0,08
Медиана	1,73	1,51	1,81
Квартили нижний; верхний	1,03; 1,98	1,18; 1,89	1,35; 1,96
Процентили 5; 95	0,85; 2,70	0,90; 2,50	1,07; 2,88
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	P <sup>1</sup> : p = 0,3422 (t = 257,00; z = 0,9499) P <sup>2</sup> : p = 0,1792 (t = 233,00; z = 1,3430) P <sup>3</sup> : p = 0,4762 (t = 271,50; z = 0,7125) P <sup>4</sup> : p = 0,58109 (df = 2; x <sup>2</sup> = 1,0857)		



Показатели	Триместры, n = 35		
	I триместр (11–14 недель)	II триместр (15–28 недели)	III триместр (29–40 недели)
<b>Показатель шунтирования</b>			
M ± m	0,99 ± 0,09	0,94 ± 0,04	0,95 ± 0,04
Медиана	0,99	0,97	1,00
Квартили нижний; верхний	0,71; 1,07	0,69; 1,11	0,71; 1,16
Процентили 5; 95	0,50; 1,17	0,50; 1,30	0,52; 1,30
Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p	$P^1$ : p = 0,9217 (t = 309,00; z = 0,0983) $P^2$ : p = 0,7713 (t = 280,50; z = 0,2906) $P^3$ : p = 0,6629 (t = 272,00; z = 0,4360) $P^4$ : p = 0,82230 (df = 2; $\chi^2 = 0,3913$ )		

*Примечание:  $P^1$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I и II триместрами беременности;  $P^2$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между II и III триместрами беременности;  $P^3$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I и III триместрами беременности;  $P^4$  – критерий Фридмана для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между I, II и III триместрами беременности*

У беременных на фоне табакокурения ПШ  $< 1$ , что свидетельствует о поступлении значительного объема крови в нутритивное звено на фоне спазма шунтов.

По данным А.И. Крупаткина (2005) и В.И. Козлова (2012), снижение величины СКО обычно свидетельствует об угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока или преобладании в регуляции тонических симпатических влияний. Величина СКО существенна для оценки состояния микроциркуляции и сохранности механизмов ее регуляции [40, 50].

На фоне табакокурения также отмечается снижение значения НТ, МТ и ПШ во II триместре беременности, в III триместре отмечается незначительное повышение этих показателей ( $p > 0,05$ ).

Доказано, что повышение МТ прекапилляров приводит к уменьшению диаметра сосудов, при этом возрастают сдвиговые напряжения на сосудистую стенку, что способствует высвобождению оксида азота эндотелием, препятствуя вазоконстрикторному эффекту и снижению гипоксии ткани.

Снижение амплитуды дыхательных ритмов на фоне табакокурения указывает на повышение микроциркуляторного давления, а снижение нейроген-

ных колебаний является индикатором повышения сопротивления и снижения кровотока по артериоло-венулярному шунту при снижении МТ. Увеличение МТ и ПШ в III триместре беременности можно расценивать как компенсаторную реакцию микроциркуляторного русла на застой в венулярном звене.

Таким образом, у беременных на фоне табакокурения отмечается статистически значимое снижение не только основных показателей микроциркуляции, но и всех амплитуд колебаний регуляторных ритмов как активных, так и пассивных ( $p < 0,05$ ).

На рисунках 27, 28, 29 представлены ЛДФ-граммы беременной пациентки с табакокурением, полученные в процессе исследования в каждом триместре беременности.

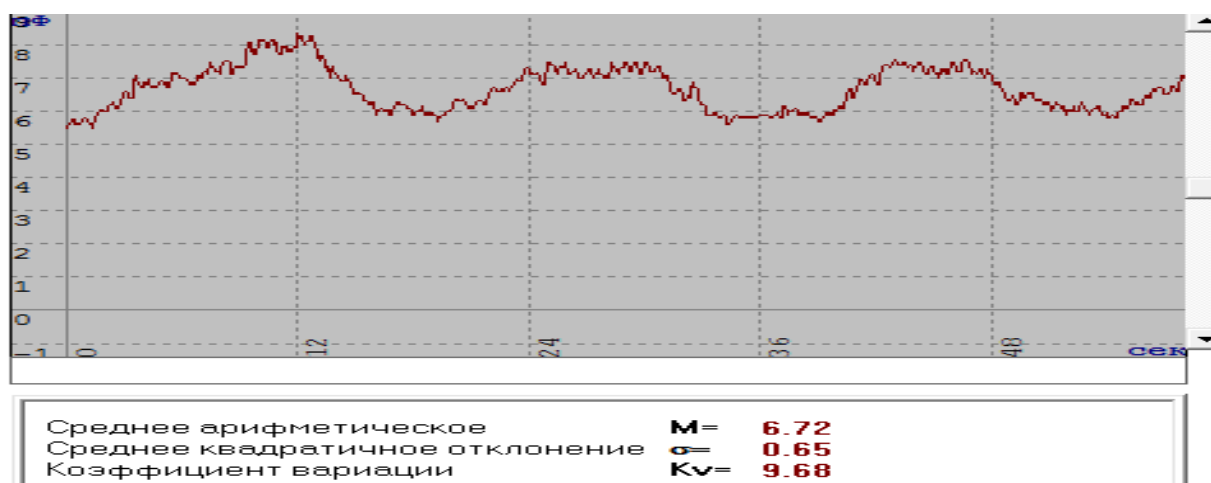


Рисунок 27 – ЛДФ-грамма пациентки Б., 27 лет, I триместр беременности

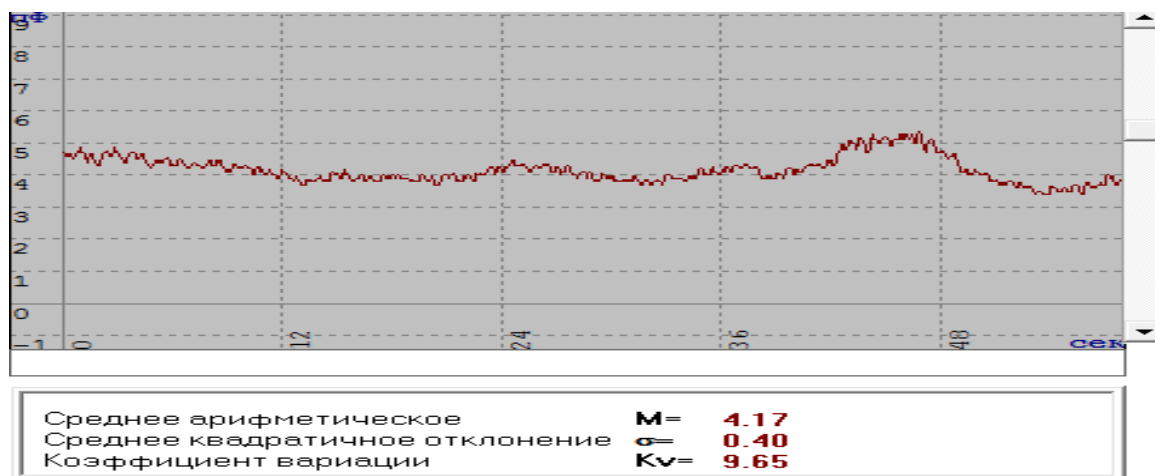


Рисунок 28 – ЛДФ-грамма пациентки Б., 27 лет, II триместр беременности

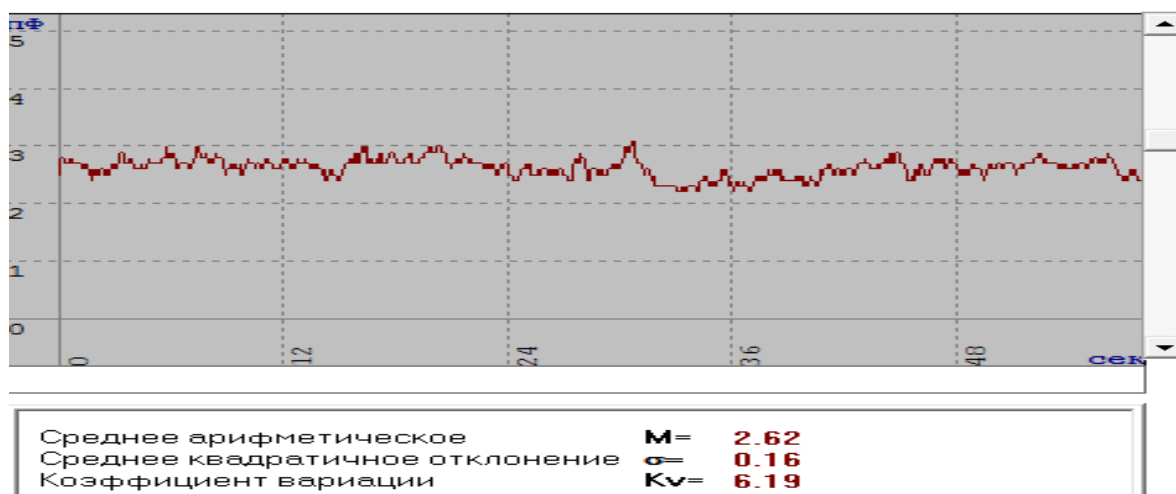


Рисунок 29 – ЛДФ-грамма пациентки Б., 27 лет, III триместр беременности

При анализе основных параметров микроциркуляции у беременных с табакокурением в I триместре беременности были выявлены корреляционные зависимости: СКО с Kv ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,01$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ); Kv с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ); ИФМ с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и дыхательных ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ) ритмов, НТ ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), и МТ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,01$ ).

Во II триместре беременности корреляционные зависимости оказались равными следующим значениям: М с СКО ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), с амплитудой миогенного ритма ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), с МТ ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,01$ ); СКО с Kv ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,01$ ), ИФМ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ); Kv с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ритмов ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ).

В III триместре беременности исследуемые корреляционные показатели имели следующие значения: М с СКО ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ), с амплитудами нейрогенных ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), миогенных ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных

( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ) ритмов; СКО с Kv ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), амплитудами нейрогенных ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ), миогенных ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ), дыхательных ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ) ритмов; Kv с амплитудой дыхательного ритма ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ); ИФМ с амплитудами дыхательных ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,01$ ) и сердечных ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ) ритмов, НТ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,01$ ), МТ ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

\*\*\*

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у беременных с физиологически протекающей беременностью по мере увеличения срока гестации отмечается рост показателей микроциркуляции фетоплацентарного комплекса. У беременных с гестационной АГ также с увеличением срока беременности отмечалось увеличение всех трех показателей кожной микроциркуляции. Однако обращает на себя внимание тот факт, что у беременных с гестационной АГ основные показатели базального кровотока хоть и увеличиваются, но средние значения, интерквартильные и интерпроцентильные размахи этих показателей ниже, чем в группе контроля.

У беременных на фоне табакокурения по мере увеличения гестационного срока отмечались признаки негативного угнетающего воздействия курения не только на состояние базального кровотока микроциркуляции фетоплацентарного комплекса, но и на активные (вазоконстрикторные) и пассивные (респираторно-пульсовые) и факторы контроля микроциркуляции.

Полученные результаты позволяют выявлять гемодинамические нарушения микроциркуляции еще на этапе доклинических проявлений, определить дальнейшую акушерскую тактику.

### 3.2. Результаты структурного анализа биологических жидкостей пациенток проспективной группы при исследовании методом клиновидной и краевой дегидратации

В ходе исследовательской работы был проведен анализ структурообразующих элементов СПК беременных (рожениц) и ПК новорожденных, выявляемых методом клиновидной дегидратации у пациенток проспективной группы.

В СПК беременных были выявлены следующие типы фаций: радиальный, частично-радиальный, циркулярный, иррадиальный, что нашло отражение в таблице 20.

**Таблица 20 – Типы фаций сыворотки периферической крови беременных проспективной группы**

Типы фаций	Основная группа (n = 35), абс.ч. (%)	Группа контроля (n = 35), абс.ч. (%)	Группа сравнения (n = 35), абс.ч. (%)	$\chi^2$ , p-level
<b>I триместр беременности (11–14 недель)</b>				
Радиальный	2 (5,7)	2 (5,7)	–	$\chi^2 = 0,000$ , $p^1 > 0,05$
Частично-радиальный	15 (42,9)	30 (85,7)	–	$\chi^2 = 11,000$ , $p^1 < 0,01$
Циркулярный	8 (22,8)	–	–	$\chi^2 = 9,032$ , $p^1 < 0,01$
Иррадиальный	10 (28,6)	3 (8,6)	–	$\chi^2 = 4,629$ , $p^1 < 0,05$
<b>II триместр беременности (15–28 недель)</b>				
Радиальный	2 (5,7)	2 (5,7)	3 (8,6)	$\chi^2 = 0,306$ , $p^2 > 0,05$
Частично-радиальный	11 (31,4)	29 (82,8)	29 (82,8)	$\chi^2 = 27,391$ , $p^2 < 0,01$
Циркулярный	6 (17,1)	1 (2,86)	2 (5,7)	$\chi^2 = 5,104$ , $p^2 > 0,05$
Иррадиальный	16 (45,7)	3 (8,6)	1 (2,86)	$\chi^2 = 24,582$ , $p^2 < 0,01$
<b>III триместр беременности (29–40 недель)</b>				
Радиальный	2 (5,7)	1 (2,86)	1 (2,86)	$\chi^2 = 0,520$ , $p^2 > 0,05$
Частично-радиальный	18 (51,4)	30 (85,7)	30 (85,7)	$\chi^2 = 14,359$ , $p^2 < 0,01$
Циркулярный	4 (11,4)	1 (2,86)	1 (2,86)	$\chi^2 = 3,182$ , $p^2 > 0,05$
Иррадиальный	11 (31,4)	3 (8,6)	3 (8,6)	$\chi^2 = 8,984$ , $p^2 < 0,05$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе;  $p^1$  – достоверность различий типов фаций СПК пациенток основной и контрольной группы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ;  $p^2$  – достоверность различий типов фаций СПК пациенток проспективной группы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$*

Анализ типов фаций СПК беременных в контрольной группе в трех триместрах беременности выявил тенденцию к преобладанию частично-радиального типа фации ( $p < 0,01$ ).

В группе сравнения во всех трех триместрах беременности также преобладал частично-радиальный тип фаций ( $p < 0,01$ ).

В основной группе исследования отмечалось достоверно значимое уменьшение числа фаций с частично-радиальным типом. Однако при этом в данной группе прослеживалась тенденция к снижению частично-радиального типа в I и во II триместрах беременности до 31,4 % ( $p < 0,05$ ). В III триместре беременности, наоборот, отмечалось увеличение доли частично-радиального типа фации до 51,4 % ( $p < 0,01$ ).

При этом в основной группе отмечалось достоверно значимое увеличение доли иррадиального типа фаций во всех трех триместрах беременности ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Кроме того, в данной группе во всех триместрах преобладал циркулярный тип фаций ( $p < 0,01$ ,  $p > 0,05$ ). В небольшом проценте случаев присутствовали фации с радиальным типом фаций ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 30 представлены основные типы фаций беременных (роже-ниц) с табакокурением и изменение их соотношений на протяжении беременности.

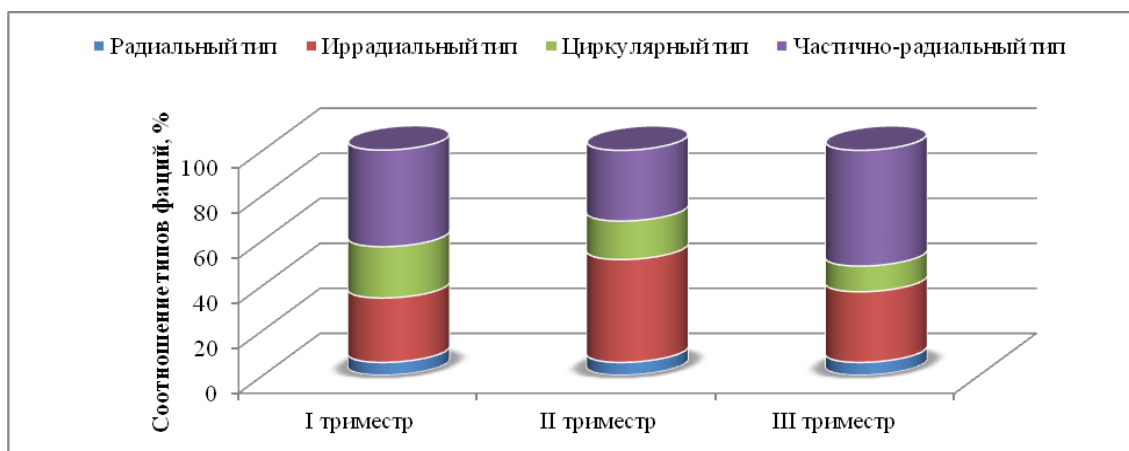


Рисунок 30 – Типы фации сыворотки периферической крови рожениц с табакокурением, (%)

Таким образом, удельный вес патологических типов фаций (иррадиальный, циркулярный) в СПК у беременных с табакокурением составлял 51,4 % – в I, 62,8 % – во II и 42,8 % – в III триместрах беременности.

Основные варианты аномальных структур, обнаруженные при исследовании фаций СПК беременных проспективной группы, представлены в таблице 21.

**Таблица 21 – Аномальные структуры фаций сыворотки периферической крови беременных проспективной группы**

Аномальные структуры	Основная группа (n = 35), абс. ч., (%)			Группа контроля (n = 35), абс. ч., (%)			Группа сравнения (n = 35), абс. ч., (%)	
	Триместры			Триместры			Триместры	
	I	II	III	I	II	III	II	III
Токсические бляшки	7 (20,0)	6 (17,1)	10 (28,6) <sup>1</sup>	5 (14,3)	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,86)	2 (5,7)
Структуры типа «морщин»	7 (20,0)	5 (14,3)	8 (22,9)	4 (11,4)	6 (17,1)	8 (22,9)	3 (8,6)	9 (25,7)
Языковые структуры	16 (45,7) <sup>1</sup>	22 (62,9) <sup>1</sup>	21 (60,0)	6 (17,1)	8 (22,9)	13 (37,1)	17 (48,6)	16 (45,7)
Серповидные структуры	15 (42,9) <sup>1</sup>	16 (45,7) <sup>1</sup>	12 (34,3) <sup>1</sup>	5 (14,3)	4 (11,4)	2 (5,7)	9 (25,7)	5 (14,3)
Гребешковые структуры	15 (42,9)	14 (40,0) <sup>1</sup>	14 (40,0)	9 (25,7)	8 (22,9)	6 (17,1)	3 (8,6)	7 (20,0)
Структуры типа «жгута»	23 (65,7) <sup>1</sup>	27 (77,1) <sup>1</sup>	30 (85,7) <sup>1</sup>	4 (11,4)	6 (17,1)	8 (22,9)	20 (57,1)	15 (42,9)
Трехлучевые трещины	18 (51,4) <sup>1</sup>	18 (51,4) <sup>1</sup>	20 (57,1) <sup>1</sup>	6 (17,1)	8 (22,9)	10 (28,6)	14 (40,0)	19 (54,3)
Структуры типа «листа»	2 (5,7)	7 (20,0)	7 (20,0)	3 (8,6)	2 (5,7)	2 (5,7)	3 (8,6)	3 (8,6)
Трещины-закрутки	2 (5,7)	4 (11,4)	7 (20,0)	–	–	2 (5,7)	2 (5,7)	7 (20,0)
Штриховые трещины	13 (37,1)	14 (40,0)	19 (54,3)	8 (22,9)	8 (22,9)	10 (28,6)	10 (28,6)	18 (51,4)
Дихотомии	17 (48,6)	20 (57,1)	22 (62,9)	12 (34,3)	13 (37,1)	15 (42,9)	15 (42,9)	17 (48,6)

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, p<sup>1</sup> – достоверность различий аномальных структур у беременных между исследуемыми группами в каждом триместре беременности при p < 0,05 и менее*

При сравнительном анализе распространенности аномальных структур в СПК у беременных с табакокурением было выявлено достоверно значимое различие в отношении маркеров интоксикации, повышенного катаболизма,

воспаления, ангиоспазма, некробиоза, гипоксических и ишемических процессов в тканях, застойных явлений.

При табакокурении с увеличением срока беременности в 28,6 % наблюдений отмечалась тенденция к увеличению процентного содержания токсических бляшек, указывающих на повышенное содержание в организме токсических веществ ( $\chi^2$  10,549 ( $p < 0,01$ )). Также у беременных с табакокурением отмечалось разной степени увеличение содержания языковых структур ( $p < 0,01$ ;  $p > 0,05$ ).

Маркерами повышенного катаболизма в организме выступают также и серповидные образования фаций СПК, которые определялись во всех исследуемых группах. Наибольший показатель выявления серповидных образований зарегистрирован у беременных с табакокурением, составив 42,9 % – в I, 45,7 % – во II и 34,3 % – в III триместрах беременности ( $p < 0,01$ ).

Кроме того, маркер ангиоспазма преобладал во всех трех триместрах беременности в группе пациенток с табакокурением при оценке аналогичного показателя в группах контроля и сравнения. При этом во II триместре у беременных с табакокурением отмечалось статистически значимое увеличение гребешковых структур, которые составляли 42,9 % – в I и 40 % – во II и III триместрах беременности ( $\chi^2$  9,555 ( $p < 0,01$ )).

Жгутовые структуры как показатели гипоксии преобладали в фациях СПК беременных с табакокурением во всех трех триместрах, составив 65,7 % – в I, 77,1 % – во II и 85,7 % – в III триместрах беременности ( $p < 0,01$ ).

Трехлучевые трещины, свидетельствующие о застойных явлениях в организме, также преобладали у беременных с табакокурением во всех трех триместрах беременности. Наиболее высокий их показатель определялся в III триместре, встречаясь в 57,1 % случаев ( $p < 0,05$ ).

Содержание штриховых трещин, указывающих на снижение эластичности сосудов, оказалось наибольшим в каждом триместре у беременных с табакокурением ( $p > 0,05$ ). Наряду с увеличением срока беременности в ос-



новой группе отмечалась и тенденция к росту процентного содержания аномальных структур типа «листа», дихотомий и трещин-закруток ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют говорить о том, что фации СПК несут в себе информацию об организме в целом. В последние годы особое внимание ученые и клиницисты уделяют изучению БЖ, отекающих непосредственно из пораженного органа – матки [28, 29, 30, 31, 113, 114, 117]. Исследование БЖ, секретлируемых патологически измененным органом, позволяет получить информацию локального уровня, сводя к минимуму риск получения ложных результатов из-за влияния внешних условий высушивания или влияния на структуропостроение экстрагенитальных заболеваний. В связи с этим для диагностики причин развития ПН у беременных обоснованным является исследование ПК детей от пациенток проспективных групп.

В таблице 22 представлены типы фаций сыворотки крови (СПК, ПК) пациенток проспективных групп, выявленные в ходе исследования.

**Таблица 22 – Типы фаций сыворотки периферической и пуповинной крови от рожениц проспективной группы**

Тип фации	Группа контроля (n = 35), абс. ч., (%)	Основная группа (n = 35), абс. ч., (%)	Группа сравнения (n = 35), абс. ч., (%)	$\chi^2$ , p-level
<b>Сыворотка периферической крови</b>				
Радиальный	1 (2,86)	0	0	$\chi^2 = 2,019$ , $p^1 > 0,05$
Частично-радиальный	30 (85,7)	10 (28,6)	15 (42,9)	$\chi^2 = 24,818$ , $p^1 < 0,01$
Иррадиальный	3 (8,58)	19 (54,3)	9 (25,7)	$\chi^2 = 17,942$ , $p^1 < 0,01$
Циркулярный	1 (2,86)	6 (17,1)	11 (31,4)	$\chi^2 = 10,057$ , $p^1 < 0,01$
<b>Сыворотка пуповинной крови</b>				
Радиальный	3 (8,58)	1 (2,9)	3 (8,6)	$\chi^2 = 1,224$ , $p > 0,05$ ; $\chi^2 = 1,014$ , $p^2 < 0,01$
Частично-радиальный	28 (80,0)	21 (60,0)	19 (54,3)	$\chi^2 = 5,592$ , $p > 0,05$ ; $\chi^2 = 7,006$ , $p^2 > 0,05$
Иррадиальный	4 (11,42)	13 (37,1)	6 (17,1)	$\chi^2 = 7,460$ , $p < 0,05$ ; $\chi^2 = 2,072$ , $p^2 > 0,05$
Циркулярный	0	0	7 (20,0)	$\chi^2 = 15,000$ , $p < 0,01$ ; $\chi^2 = 6,563$ , $p^2 < 0,05$

*Примечание:  $p^1$  – достоверное различие между фациями проспективных групп при  $p^1 < 0,05$  и менее;  $p^2$  – достоверное различие между фациями СПК и ПК каждой проспективной группы при  $p^1 < 0,05$  и менее*

На рисунках 31 и 32 представлены основные типы фаций рожениц проспективной группы.

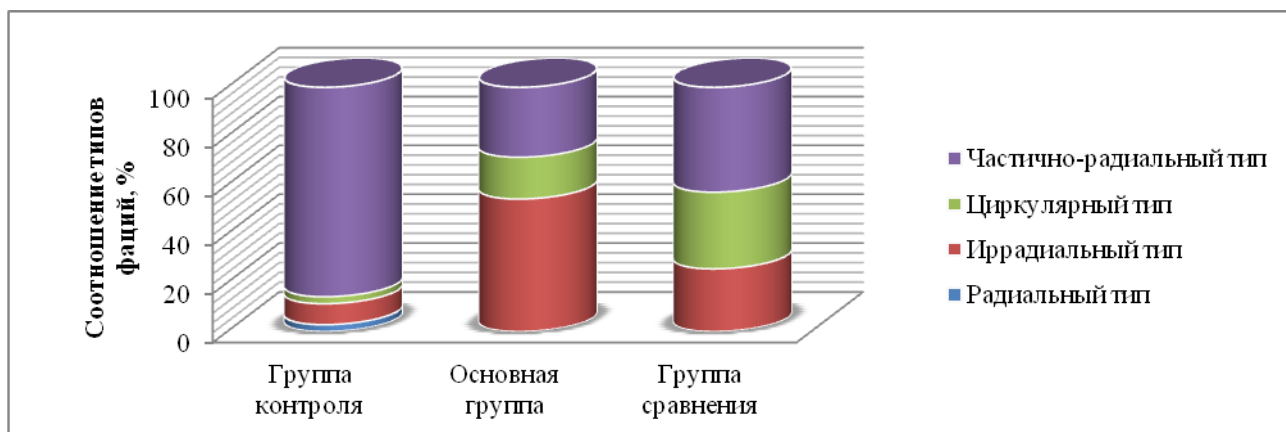


Рисунок 31 – Типы фации сыворотки периферической крови рожениц проспективной группы, (%)

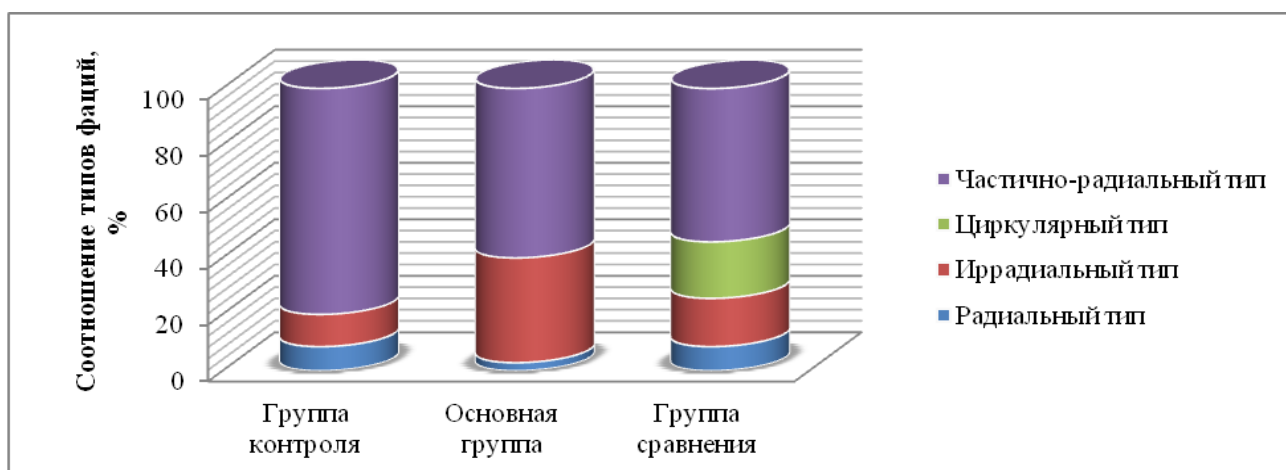


Рисунок 32 – Типы фации сыворотки пуповинной крови новорожденных проспективной группы, (%)

Анализ типов фаций СПК рожениц контрольной группы выявил тенденцию к преобладанию частично-радиального типа фации, что зафиксировано у 30 (85,7 %) пациенток. В небольшом проценте случаев присутствовали фации с иррадиальным типом (3 (8,6 %) обследованные), в единичных случаях – с циркуляторным и радиальным типами фаций.

Как показали исследования фаций СПК рожениц с табакокурением, патологический иррадиальный тип структуропостроения встречался у 19 (54,3 %)

пациенток, тогда как в группе контроля таких было 3 (8,6 %) женщины, а в группе сравнения – 9 (25,7 %) обследованных ( $\chi^2$  17,942 ( $p < 0,01$ )).

В группе сравнения у рожениц преобладал циркулярный тип фации – 11 (31,4 %) женщин ( $p < 0,01$ ).

Достоверное уменьшение числа фаций с частично-радиальным типом наблюдалось как у рожениц с табакокурением, так и с гестационной АГ ( $p < 0,01$ ).

Примечательно отсутствие радиального типа фаций СПК у рожениц с табакокурением и гестационной АГ, но в группе контроля наблюдался единственный случай ( $p > 0,05$ ).

При анализе типов фаций ПК новорожденных во всех трех группах преобладал частично-радиальный тип. В небольшом проценте случаев присутствовали фации с иррадиальным и радиальным типами фаций.

Как свидетельствовал анализ типов фаций ПК новорожденных от матерей с табакокурением, патологический иррадиальный тип наблюдался у 13 (37,1 %) обследованных, тогда как в группах контроля и сравнения этот показатель оказался равным 4 (11,4 %) и 6 (17,1 %) обследованным, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Радиальный тип фации в проспективных группах встречался в единичных случаях: в группе контроля и сравнения в 3 (8,6 %) случаях, у пациенток с табакокурением – в 1 (2,9 %) случае ( $p > 0,01$ ).

Обращает на себя внимание отсутствие циркулярного типа фаций в ПК новорожденных от матерей с табакокурением и с физиологически протекающей беременностью при наличии их в группе сравнения – 7 (20,0 %) младенцев ( $p < 0,01$ ).

При сравнительном анализе типов фаций БЖ (СПК и ПК) у рожениц с табакокурением преобладал частично-радиальный тип – 10 (28,6 %) и 21 (60,0 %) наблюдения соответственно ( $p < 0,01$ ). Патологический иррадиальный тип фаций выявлен в 19 (54,3 %) и 13 (37,1 %) случаях соответственно ( $p > 0,05$ ). Циркулярный тип зарегистрирован лишь в СПК у 6 (17,1 %) обследованных ( $p < 0,05$ ). При этом в данной группе частично-радиальный тип

фации преобладал в ПК новорожденных от матерей с табакокурением, а иррадиальный – в СПК рожениц.

Таким образом, патологические типы фаций СПК в основной группе зафиксированы у 25 (71,4 %) рожениц, в группах контроля и сравнения – у 4 (11,4 %) и 20 (57,1 %) пациенток соответственно. Патологические типы фаций в ПК новорожденных основной группы отмечены у 13 (37,1 %) обследованных, в группах контроля и сравнения – у 4 (11,4 %) и 13 (37,1 %) младенцев соответственно.

Полученные результаты исследования наглядно представлены на диаграмме (рисунок 33).

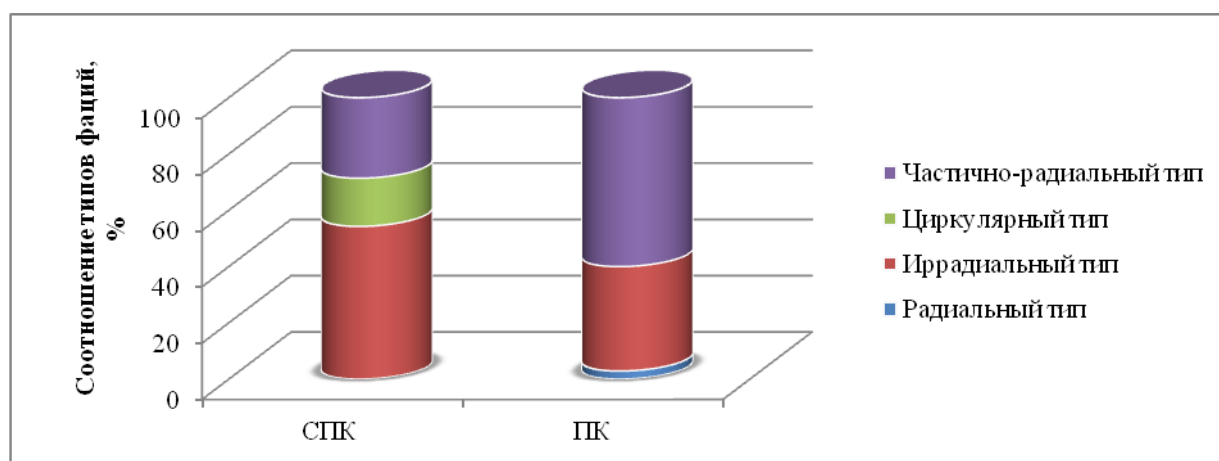


Рисунок 33 – Типы фаций сыворотки периферической крови рожениц и пуповинной крови новорожденных основной группы

Полученные результаты позволили определить характерные типы фаций СПК у рожениц с табакокурением: циркулярный, частично-радиальный, иррадиальный.

В ПК новорожденных от матерей с табакокурением преобладали частично-радиальный и иррадиальный типы фаций (таблица 22).

Исследование фаций СПК рожениц и ПК новорожденных от пациенток проспективных групп показало наличие в них стойких аномальных структур, представленных в таблице 23.

**Таблица 23 – Аномальные структуры фаций сыворотки периферической и пуповинной крови пациенток проспективной группы**

Морфологический элемент	Основная группа (n = 35)		Группа контроля (n = 35)		Группа сравнения (n = 35)		x <sup>2</sup> , p-level
	СПК, абс.ч., (%)	ПК, абс.ч., (%)	СПК, абс.ч., (%)	ПК, абс.ч., (%)	СПК, абс.ч., (%)	ПК, абс.ч., (%)	
Токсические бляшки	14 (40,0)	7 (20,0)	2 (5,7)	1 (2,9)	10 (28,6)	7 (20,0)	x <sup>2</sup> = 11,451, p <sup>1</sup> < 0,01; x <sup>2</sup> = 5,600, p <sup>2</sup> > 0,05
Структуры типа «морщин»	11 (31,4)	11 (31,4)	5 (14,3)	5 (14,3)	10 (28,6)	11 (31,4)	x <sup>2</sup> = 3,169, p <sup>1</sup> > 0,05; x <sup>2</sup> = 3,590, p <sup>2</sup> > 0,05
Языковые структуры	23 (65,7)	28 (80,0)	14 (40,0)	16 (45,7)	13 (37,1)	20 (57,1)	x <sup>2</sup> = 6,949, p <sup>1</sup> < 0,01; x <sup>2</sup> = 8,963, p <sup>2</sup> < 0,05
Серповидные структуры	7 (20,0)	7 (20,0)	2 (5,7)	1 (2,9)	19 (54,3)	18 (51,4)	x <sup>2</sup> = 22,305, p <sup>1</sup> < 0,01; x <sup>2</sup> = 22,799, p <sup>2</sup> < 0,01
Гребешковые структуры	7 (20,0)	17 (48,6)*	3 (8,6)	8 (22,9)	7 (20,0)	9 (25,7)	x <sup>2</sup> = 2,246, p <sup>1</sup> > 0,05); x <sup>2</sup> = 6,350, p <sup>2</sup> < 0,05
Структуры типа «жгута»	20 (57,1)	28 (80,0)*	10 (28,6)	12 (34,3)	10 (28,6)	18 (51,4)	x <sup>2</sup> = 7,636, p <sup>1</sup> < 0,05; x <sup>2</sup> = 15,099, p <sup>2</sup> < 0,01
Трехлучевые трещины	21 (60,0)	17 (48,6)	10 (28,6)	10 (28,6)	12 (34,3)	15 (42,9)	x <sup>2</sup> = 8,113, p <sup>1</sup> < 0,01; x <sup>2</sup> = 3,095, p <sup>2</sup> > 0,05
Структуры листа	10 (28,6)*	1 (2,9)	2 (5,7)	0	4 (11,4)	2 (5,7)	x <sup>2</sup> = 12,527, p <sup>1</sup> < 0,05; x <sup>2</sup> = 4,078, p <sup>2</sup> > 0,05
Трещины-закрутки	1 (2,9)	14 (40,0)*	6 (17,1)	10 (28,6)	0	6 (17,1)*	x <sup>2</sup> = 9,490, p <sup>1</sup> < 0,01; x <sup>2</sup> = 4,480, p <sup>2</sup> > 0,05
Штриховые трещины	14 (40,0)	28 (80,0)*	6 (17,1)	20 (57,1)*	7 (20,0)	22 (62,9)*	x <sup>2</sup> = 6,674, p <sup>1</sup> < 0,05; x <sup>2</sup> = 4,457, p <sup>2</sup> > 0,05
Дихотомии	29 (82,9)	33 (94,3)	11 (31,4)	20 (57,1)	21 (60,0)	27 (84,4)	x <sup>2</sup> = 19,091, p <sup>1</sup> < 0,01; x <sup>2</sup> = 13,335, p <sup>2</sup> < 0,01

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; p<sup>1</sup> – достоверность различий между структурами СПК пациенток проспективной группы при p < 0,05; p<sup>2</sup> – достоверность различий между структурами ПК пациенток проспективной группы при p < 0,05; \* – достоверность различий между БЖ (СПК и ПК) в каждой исследуемой группе при p < 0,05 и менее*

При оценке распространенности аномальных структур в СПК рожениц и ПК новорожденных от матерей с табакокурением по сравнению с группами контроля и сравнения было выявлено значимое различие в отношении маркеров воспалительного процесса и интоксикации [27, 109]. Так, токсические бляшки в СПК наблюдались у 14 (40,0 %) рожениц с табакокурением, а в группах контроля и сравнения – у 2 (5,7 %) и 10 (28,6 %) женщин соответственно (p < 0,01) (рисунок 34).

На фоне табакокурения и гестационной АГ токсические бляшки в ПК новорожденных встречались в 7 (20,0 %) наблюдениях, а в группе контроля в 2 (5,7 %) эпизодах (p > 0,05).

У 23 (65,7 %) рожениц с табакокурением в СПК наблюдались языковые структуры, при этом в группах контроля и сравнения отмечалось уменьшение их количества – 14 (40,0 %) и 13 (37,1 %) женщин соответственно ( $p < 0,01$ ) (рисунки 35, 36, 38).

В ПК новорожденных от матерей с табакокурением также отмечалось статистическое значимое преобладание языковых структур, что было выявлено в 28 (80,0 %) случаях (рисунок 42). В группах контроля и сравнения языковые структуры соответственно наблюдались у 16 (45,7 %) и 20 (57,1 %) женщин ( $p < 0,05$ ).

Наибольший показатель выявления серповидных образований в СПК рожениц и ПК новорожденных зарегистрирован в группе пациенток с гестационной АГ: 19 (54,3 %) и 18 (51,4 %) наблюдений, в группе контроля он составил 2 (5,7 %) и 1 (2,9 %) эпизод.

У рожениц с табакокурением данные патологические структуры в СПК и ПК новорожденных встречались в 7 (20,0 %) случаях ( $p < 0,01$ ) (рисунок 37).

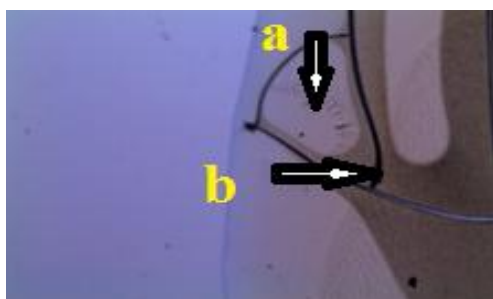


Рисунок 34 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением:  
а – токсическая бляшка,  
б – дихотомия, х 40



Рисунок 35 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – единичные языковые структуры, б – структуры типа «морщин», х 40

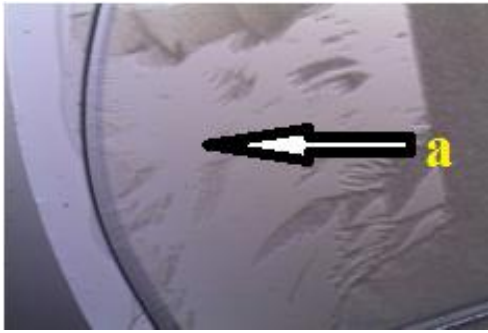


Рисунок 36 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – распространенные языковые структуры, х 40

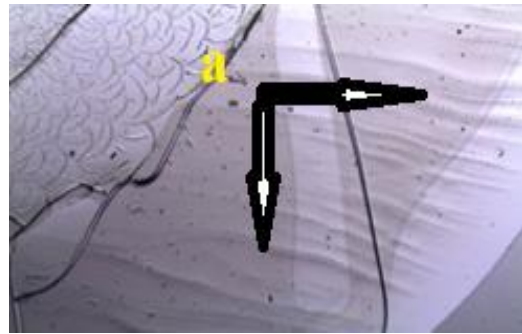


Рисунок 37 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – серповидные структуры, х 40

Гребешковые структуры преобладали в ПК новорожденных от матерей с табакокурением – в 17 (48,6 %) наблюдениях, в группах контроля и сравнения выявлены у 8 (22,9 %) и 9 (25,7 %) пациенток соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 38).

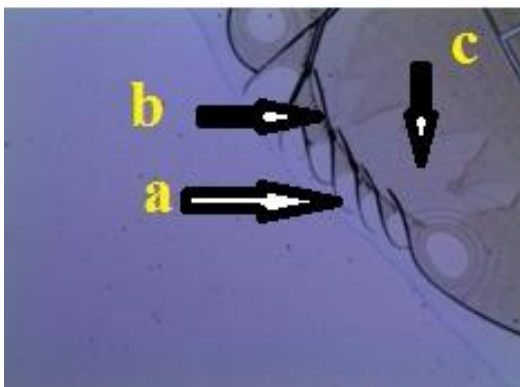


Рисунок 38 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – гребешковые структуры, б – штриховые трещины, с – языковые структуры, х 40

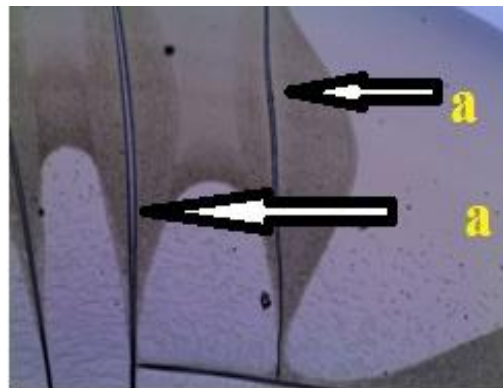


Рисунок 39 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – структуры типа листа, х 40

Содержание штриховых трещин (рисунок 39) в СПК и ПК новорожденных оказалось наибольшим у рожениц с табакокурением. Штриховые трещины также являются маркерами ангиоспазма. Так, в СПК рожениц штриховые трещины встречались в 14 (40,0 %) наблюдениях, а в группах



контроля и сравнения выявлены у 6 (17,1 %) и 7 (20,0 %) пациенток соответственно ( $p < 0,05$ ).

В ПК новорожденных отмечалось увеличение их количества, составив 28 (80,0 %), 20 (57,1 %) и 22 (62,9 %) соответственно ( $p > 0,05$ ).

Во всех исследуемых группах среди патологических структур в СПК выявлялись структуры типа «жгута» с тенденцией к увеличению их процентного содержания у пациенток с табакокурением по сравнению с группами контроля и сравнения ( $p < 0,05$ ). Такая же тенденция отмечалась и в ПК новорожденных ( $p < 0,01$ ) (рисунки 40, 41). При этом в ПК новорожденных от матерей с табакокурением отмечалось статистически значимое увеличение процентного содержания структур типа «жгута» (28 (80,0 %) случаев ( $p < 0,01$ ).

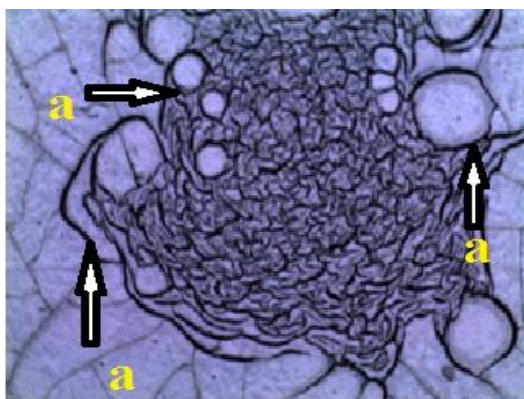


Рисунок 40 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением:  
а – структуры типа жгута, х 40

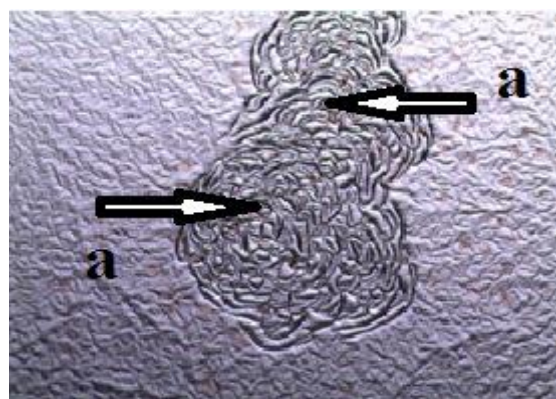


Рисунок 41 – Фрагмент фации сыворотки пуповинной крови младенца от табакокурящей матери:  
а – структуры типа жгута, х 40

У 10 (28,6 %) обследованных рожениц группы контроля в фациях СПК присутствовали трехлучевые трещины, которые служат маркером застойных явлений. Наиболее высокий их показатель определялся в группе рожениц с табакокурением – 21 (60,0 %) женщина ( $p < 0,01$ ).

В ПК новорожденных от матерей с табакокурением также отмечалось преобладание трехлучевых трещин (17 (48,6 %) женщин), хотя статистической достоверности не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).



Структуры листа, являющиеся маркером склерозирования, в единичном случае встречались во всех проспективных группах, в то же время наблюдалось достоверно значимое увеличение их количества у рожениц с табакокурением ( $p < 0,05$ ) (рисунок 39).

Трещины-закрутки, являющиеся маркером напряженности адаптационных механизмов гомеостаза, определялись в ПК новорожденных от матерей с табакокурением в большем проценте фаций по сравнению с группами контроля и сравнения ( $p > 0,05$ ) (рисунок 42). В СПК рожениц с гестационной АГ данные патологические структуры отсутствовали ( $p < 0,01$ ).

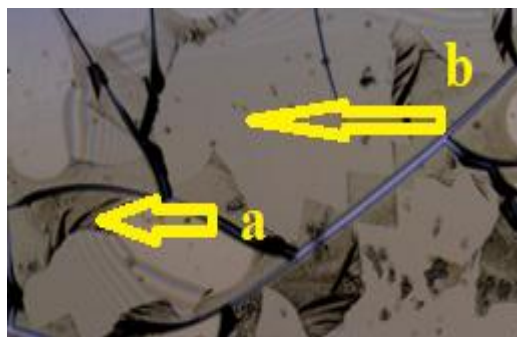


Рисунок 42 – Фрагмент фации сыворотки пуповинной крови младенца от пациентки с табакокурением: а – трещины-закрутки, b – языковые структуры с дихотомией x 40

Маркеры, свидетельствующие о глубоких метаболических нарушениях в организме, которыми являются дихотомии, определялись во всех исследуемых группах. Наибольший показатель выявления дихотомий в СПК рожениц и ПК новорожденных зарегистрирован у рожениц с табакокурением по сравнению с группами контроля и сравнения ( $p > 0,01$ ) (рисунок 34).

При изучении фаций БЖ (СПК, ПК) пациенток проспективной группы отчетливо определялись нарушения, характеризующиеся утратой радиально-го структуропостроения, беспорядочным расположением трещин и наличием патологических структур. Патологические структуры встречались преимущественно в БЖ рожениц с табакокурением (таблица 23), среди которых наиболее часто наблюдались маркеры воспаления, интоксикации, гипоксии тканей, ангиоспазма и нарушения микроциркуляции, напряженности адаптационных механизмов гомеостаза, застойных явлений и повышенного катабо-

лизма, а также маркеров, свидетельствующих о глубоких метаболических нарушениях в организме. При этом в ПК новорожденных от матерей с табакокурением отмечается увеличение процентного содержания патологических структур по сравнению с СПК рожениц.

Патологические структуры фаций СПК рожениц, представляющей собой одну из «магистральных» сред организма, не являются строго специфичными и могут регистрироваться при различных экстрагенитальных заболеваниях. Однако метод позволяет выделить группы беременных с аномальными структурами фаций сыворотки крови, маркерами «неблагополучия», которым требуется дополнительное обследование. Поэтому с диагностической целью была исследована ПК новорожденных, отражающая локальный гомеостаз фетоплацентарной системы, в отличие от СПК рожениц. Такой подход позволяет выявить маркеры неблагоприятия в системе плацента – плод, исключив влияние имеющихся экстрагенитальных заболеваний.

На основании полученных результатов был предложен способ прогнозирования спастического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных на фоне табакокурения. Этот способ заключается в том, что в сроки беременности от 11 недель и более проводят исследование сыворотки крови беременной женщины методом клиновидной дегидратации, затем методом лазерной доплеровской флоуметрии определяют на передней брюшной стенке в области дна матки основные показатели кровотока фетоплацентарного комплекса, а именно: величины среднего потока крови в интервалах времени регистрации –  $M$ , параметра, характеризующего временную изменчивость перфузии, –  $\sigma$ , коэффициента вариации –  $Kv$ . При наличии маркеров воспаления, некробиоза, гипоксических и ишемических процессов в тканях, напряженности адаптационных механизмов гомеостаза, ангиоспазма, снижения эластичности сосудов и застойных явлений в фациях сыворотки крови и при значении  $M$  от 5,3 до 2,8 пф. ед.,  $\sigma$  – от 0,6 до 0,3 пф. ед. и  $Kv$  – от 12,2 до 10,7 % прогнозируют

спастический гемодинамический тип нарушения микроциркуляции (Пат. 2620543 МПК G01N33/48; заявл. 24.11.2015; опубл.26.05.2017. Бюл. № 15).

При изучении оптических ячеек СПК беременных женщин выявлено наличие всех видов текстур (таблица 24).

**Таблица 24 – Текстуры оптических ячеек сыворотки периферической крови беременных проспективной группы**

Текстуры	Основная группа (n = 35)	Группа контроля (n = 35)	Группа сравнения (n = 35)	$\chi^2$ , p-level
	I триместр беременности			
	СПК, абс.ч., (%)	СПК, абс.ч., (%)	СПК, абс.ч., (%)	
Папоротникообразные	25 (71,4)	29 (82,8)	–	$\chi^2 = 1,810, p^1 > 0,05$
Переходные	31 (88,6)	25 (71,4)	–	$\chi^2 = 6,786, p^1 < 0,05$
Пластинчатые	21 (60,0)	12 (34,3)	–	$\chi^2 = 2,825, p^1 > 0,05$
Решетчатые	25 (71,4)	26 (74,3)*	–	$\chi^2 = 1,605, p^1 > 0,05$
Волокнистые	24 (68,6)	10 (28,6)	–	$\chi^2 = 13,106, p^1 < 0,01$
Параллельные	17 (48,6)	0	–	$\chi^2 = 3,621, p^1 > 0,05$
<b>II триместр беременности</b>				
Папоротникообразные	28 (80,0)	28 (80,0)	29 (82,8)	$\chi^2 = 0,124, p^2 > 0,05$
Переходные	27 (77,1)	26 (74,3)	28 (80,0)	$\chi^2 = 0,324, p^2 > 0,05$
Пластинчатые	17 (48,6)	11 (31,4)	13 (37,1)	$\chi^2 = 2,504, p^2 > 0,05$
Решетчатые	18 (51,4)	17 (48,6)	11 (31,4)	$\chi^2 = 3,327, p^2 > 0,05$
Волокнистые	23 (65,7)	10 (28,6)	15 (42,8)	$\chi^2 = 9,901, p^2 < 0,01$
Параллельные	17 (48,6)	3 (8,6)	0	$\chi^2 = 30,512, p^2 < 0,01$
<b>III триместр беременности</b>				
Папоротникообразные	32 (91,4)	28 (80,0)	28 (80,0)	$\chi^2 = 2,246, p^2 > 0,05$
Переходные	30 (85,7)	31 (88,6)	31 (88,6)	$\chi^2 = 0,176, p^2 > 0,05$
Пластинчатые	18 (51,4)	17 (48,6)	17 (48,6)	$\chi^2 = 0,076, p^2 > 0,05$
Решетчатые	23 (65,7)	14 (40,0)	14 (40,0)	$\chi^2 = 6,176, p^2 < 0,05$
Волокнистые	25 (71,4)	12 (34,3)	12 (34,3)	$\chi^2 = 12,934, p^2 < 0,01$
Параллельные	19 (54,3)	3 (8,6)	3 (8,6)	$\chi^2 = 26,880, p^2 < 0,01$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе;  $p^1$  – достоверность различий между текстурами СПК беременных основной и группы контроля при  $p < 0,05$  и менее;  $p^2$  – достоверность различий между текстурами СПК беременных проспективной группы при  $p < 0,05$  и менее; \* – достоверность различий между текстурами СПК в каждом триместре беременности в каждой исследуемой группе при  $p < 0,05$  и менее*

При исследовании локальной организации СПК беременных и сравнительном анализе полученных данных было установлено, что патологические текстуры во всех трех триместрах беременности чаще встречались в основ-

ной группе, чем в группах контроля и сравнения. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению удельного веса патологических текстур в аналитических ячейках СПК беременных с табакокурением с увеличением срока беременности.

По данным Т.В. Кузнецовой (2003), прогностически неблагоприятным для течения беременности, родов и опасности возникновений внутриутробных инфекций плода являются два морфотипа сыворотки крови: пластинчатый и волокнистый [43].

Как правило, пластинчатый морфотип сыворотки крови определяется при септических состояниях, его стойкое образование является предвестником неблагоприятного исхода болезни. Выявление пластинчатого морфотипа в сыворотке крови следует рассматривать как фактор риска развития грозных осложнений в течение и исходе беременности для матери и плода [43].

Так, в аналитических ячейках СПК беременных было установлено, что наибольшее количество пластинчатых текстур, указывающих на воспалительный процесс и/или деструктивные изменения, наблюдалось чаще в основной группе, чем в группах контроля и сравнения, но при этом статистически значимой разницы не установлено ( $p > 0,05$ ).

Известно, что волокнистые текстуры сыворотки крови формируются при нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме и являются маркером гипоксии тканей, прежде всего, головного мозга. В ячейках СПК беременных в основной группе отмечается достоверно значимое увеличение содержания волокнистых текстур во всех трех триместрах беременности ( $p < 0,01$ ). Например, в I триместре беременности в основной и контрольной группах данные текстуры были выявлены соответственно у 24 (68,6 %) и у 10 (28,6 %) женщин ( $p < 0,01$ ). Но при этом у беременных с табакокурением с увеличением срока беременности отмечается увеличение процентного содержания данных текстур до 71,4 % ( $p > 0,05$ ).

В ячейках СПК беременных с табакокурением отмечается увеличение процентного содержания и параллельных текстур по мере увеличения срока

гестации с 48,6 до 54,3 %, хотя статистической достоверности при этом не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В таблице 25 представлены основные текстуры, полученные при изучении оптических ячеек СПК рожениц и ПК новорожденных.

**Таблица 25 – Текстуры оптических ячеек сыворотки периферической крови рожениц и пуповинной крови новорожденных**

Текстуры	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 35)		Группа сравнения (n = 35)		$\chi^2$ , p-level
	СПК, абс.ч., (%)	ПК, абс.ч., (%)	СПК, абс.ч., (%)	ПК, абс.ч., (%)	СПК, абс.ч., (%)	ПК, абс.ч., (%)	
Папоротникообразные	25 (71,4)	32 (91,4)*	28 (80,0)	25 (71,4)	23 (65,7)	24 (68,6)	$\chi^2 = 1,810, p^1 > 0,05$ ; $\chi^2 = 6,157, p^2 < 0,05$
Переходные	30 (85,7)	34 (97,1)	31 (88,6)	33 (94,3)	23 (65,7)	31 (88,6)*	$\chi^2 = 6,786, p^1 < 0,05$ ; $\chi^2 = 2,143, p^2 > 0,05$
Пластинчатые	20 (57,1)	21 (60,0)	17 (48,6)	17 (48,6)	13 (37,1)	7 (20,0)	$\chi^2 = 2,825, p^1 > 0,05$ ; $\chi^2 = 12,143, p^2 < 0,01$
Решетчатые	18 (51,4)	25 (71,4)	14 (40,0)	17 (48,6)	19 (54,3)	27 (77,1)*	$\chi^2 = 1,605, p^1 > 0,05$ ; $\chi^2 = 7,101, p^2 < 0,05$
Волокнистые	26 (74,3)	32 (91,4)	12 (34,3)	18 (51,4)	14 (40,0)	22 (62,9)	$\chi^2 = 13,106, p^1 < 0,01$ ; $\chi^2 = 13,788, p^2 < 0,01$
Параллельные	9 (25,7)	23 (65,7)*	3 (8,6)	6 (17,1)	6 (17,1)	14 (40,0)*	$\chi^2 = 3,621, p^1 > 0,05$ ; $\chi^2 = 17,093, p^2 < 0,01$

*Примечание: n – число пациенток в группе; абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе;  $p^1$  – достоверность различий между текстурами СПК рожениц проспективной группы при  $p < 0,05$ ;  $p^2$  – достоверность различий между текстурами ПК детей от пациенток проспективных групп при  $p < 0,05$ ; \* – достоверность различий между БЖ (СПК и ПК) в каждой исследуемой группе при  $p < 0,05$  и менее*

При исследовании локальной организации СПК рожениц в контрольной и основной группе чаще фиксировались переходные текстуры, чем у рожениц с гестационной АГ ( $p < 0,05$ ) (рисунок 44). Другая физиологическая текстура – папоротникообразная – чаще наблюдалась в группе контроля ( $p > 0,05$ ) (рисунок 43). В ПК детей, рожденных от матерей с табакокурением, чаще, чем в группах контроля и сравнения, фиксировались переходные и патологические текстуры ( $p < 0,05$ ).

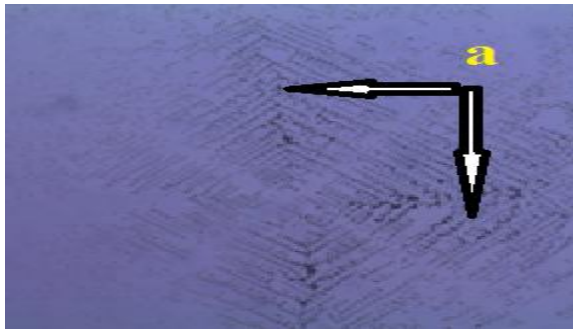


Рисунок 43 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – папоротникообразная текстура, х 90



Рисунок 44 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – переходная текстура, х 90

Патологические текстуры, пластинчатые (рисунок 46), волокнистые (рисунок 45), параллельные (рисунок 47), чаще отмечались в аналитических ячейках СПК и ПК детей, рожденных от матерей с табакокурением, чем в группах контроля и сравнения (таблица 25).

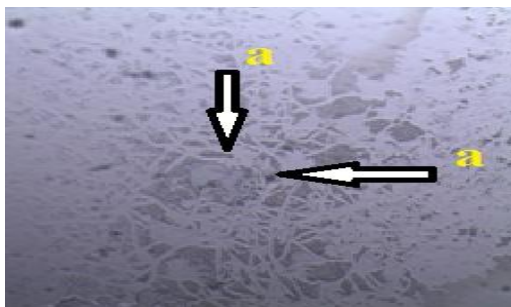


Рисунок 45 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – волокнистая текстура, х 90

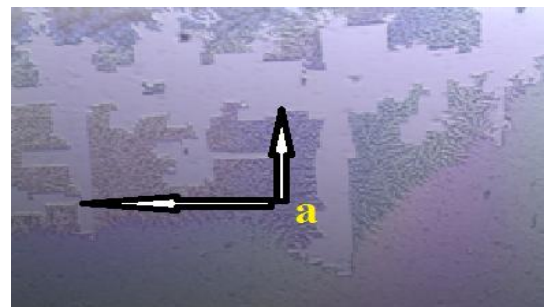


Рисунок 46 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – пластинчатая текстура, х 90

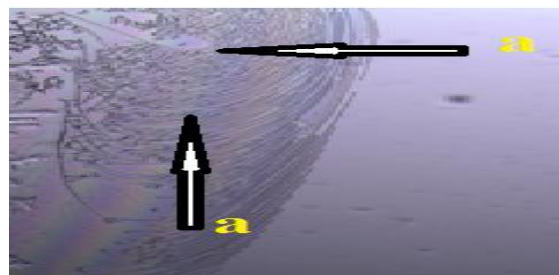


Рисунок 47 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – параллельная текстура, х 90

Примечательна тенденция к увеличению удельного веса патологических текстур в аналитических ячейках ПК новорожденных по сравнению с их содержанием в ячейках СПК обследованных пациенток.

Так, в аналитических ячейках СПК рожениц ( $p > 0,05$ ) и ПК новорожденных ( $p < 0,01$ ) было установлено, что наибольшее количество пластинчатых структур наблюдалось в основной группе по сравнению с группами контроля и сравнения. В ячейках ПК новорожденных, рожденных от матерей с табакокурением, отмечается увеличение количества этих структур с 20 (57,1 %) до 21 (60 %), хотя статистической достоверности при этом не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В ячейках СПК рожениц основной группы отмечается достоверно значимое увеличение содержания волокнистых текстур. Так, в основной группе данные текстуры выявлены у 26 (74,3 %) рожениц, в группах контроля и сравнения соответственно у 12 (34,3 %) и 14 (40,0 %) женщин ( $p < 0,01$ ). Для ячейки ПК новорожденных от матерей с табакокурением характерно увеличение содержания волокнистых текстур (32 (91,4 %) случая), что свидетельствует о состоянии гипоксии органов и тканей у этих пациенток ( $p < 0,01$ ).

Маркер гиперплазии и пролиферации в виде параллельных текстур (рисунок 48) в основной группе преобладал как в ячейках СПК рожениц ( $p > 0,05$ ), так и ПК новорожденных ( $p < 0,01$ ). Между тем в ПК новорожденных от матерей с табакокурением отмечается их увеличение с 9 (25,7 %) до 23 (65,7 %) случаев ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, состав морфотипов сыворотки крови беременных (рожениц) с табакокурением указывает на ряд неблагоприятных процессов (гипоксически-ишемических, некробиотических, гиперпластических и пролиферативных), происходящих в плаценте, в условиях которых развивается плод. А на основании морфологической картины ПК новорожденных от матерей с табакокурением можно предположить, что выявленные деструктивные процессы в плаценте, возможно, связаны с токсическим воздействием никотина.

### **3.3. Диагностическое значение исследования**

#### **гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$**

##### **в биологических жидкостях рожениц проспективной группы**

Гипоксическое поражение ЦНС занимает одно из ведущих мест в структуре причин высокой летальности и инвалидизации новорожденных детей. Поэтому возникла крайняя необходимость найти способы диагностики гипоксического поражения ЦНС у детей, рожденных от матерей с табакокурением, которые позволили бы улучшить течение периода неонатальной адаптации новорожденных.

Исследование БЖ (околоплодные воды, пуповинная кровь), полученных из органа с патологически протекающими процессами, повышает диагностические возможности выявления гипоксического состояния плода и гипоксического поражения ЦНС у детей в неонатальном периоде.

С этой целью был исследован уровень маркера гипоксии, ответственного за поддержание гомеостаза кислорода. Основой этого механизма являются гипоксия-индуцированные факторы – ключевые медиаторы клеточного гомеостаза кислорода. Гипоксия-индуцированные факторы (HIF) контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению.

В настоящее время считается, что гипоксия-индуцированный фактор 2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) более специфичен для эндотелия сосудов. Учитывая ЭД в этиопатогенезе ПН, в данной работе определяли именно этот маркер как наиболее специфичный при поражении эндотелия сосудов.

#### **Результаты исследования уровня гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$**

##### **в биологических жидкостях**

Проведенный метод ИФА позволил получить данные об уровнях содержания HIF-2 $\alpha$  в БЖ (СПК и ПК) у рожениц проспективной группы.

В таблице 26 представлены значения HIF-2 $\alpha$  в БЖ.



**Таблица 26 – Уровень гипоксия-индуцируемого фактора 2α в биологических жидкостях проспективной группы, нг/мл**

Биологическая жидкость	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 35)		Группа сравнения (n = 35)		Критерий сравнения и уровень статистической значимости, p
	M	σ	M	σ	M	σ	
Сыворотка периферической крови	0,02	0,002	0,02	0,001	0,02	0,001	$P^1$ : p = 0,0203 (t = 55,00; z = 2,3213) $P^2$ : p = 0,0736 (t = 24,00; z = 1,7891) $P^3$ : p = 0,0000 (t = 44,00; z = 4,1138) $P^4$ : p = 0,0000 (df = 2, H = 63,6155; $\chi^2 = 83,9714$ ) $P^5$ : p = 0,0143 (df = 2, H = 9,6962; $\chi^2 = 46,2571$ )
Сыворотка пуповинной крови	0,04	0,002	0,01	0,0007	0,01	0,0009	

*Примечание: n – число пациенток в группе; M – выборочная средняя величина; σ – выборочное стандартное отклонение;  $P^1$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между сывороткой периферической и пуповинной крови у рожениц группы контроля;  $P^2$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между сывороткой периферической и пуповинной крови у рожениц группы сравнения;  $P^3$  – критерий Уилкоксона для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между сывороткой периферической и пуповинной крови у рожениц с табакокурением;  $P^4$  – критерий Краскела-Уоллиса для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между сывороткой периферической крови рожениц всех трех групп;  $P^5$  – критерий Краскела-Уоллиса для сравнения статистической значимости при  $p < 0,05$  и менее между сывороткой пуповинной крови рожениц всех трех групп*

Уровень HIF-2α в СПК рожениц всех трех групп находился в диапазоне от 0,01 до 0,03 нг/мл, составив в среднем 0,02 нг/мл ( $p < 0,05$ ).

В ПК новорожденных от матерей с табакокурением уровень данного маркера находился в диапазоне от 0,02 до 0,06 нг/мл, в группе контроля – от 0,01 до 0,02 нг/мл, тогда как в группе сравнения уровень HIF-2α находился в диапазоне от 0,01 до 0,03 нг/мл. При проведении сравнительного анализа всех трех групп было выявлено достоверно значимое отличие ( $\chi^2 = 83,9714$ ,  $p < 0,05$ ).

В группах сравнения и контроля уровень данного маркера в СПК рожениц и ПК новорожденных находился в одном диапазоне, в то время как у

детей, рожденных от матерей с табакокурением, концентрация маркера гипоксии в ПК была значительно выше ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в ПК детей, рожденных от матерей с табакокурением, по сравнению с группами контроля и сравнения отмечается увеличение значения HIF-2 $\alpha$ , что подтверждает факт перенесенного ребенком гипоксического поражения ЦНС, а также прогнозирует развитие данного осложнения в неонатальном периоде.

Проведенный корреляционный анализ у рожениц с табакокурением указывал на слабую связь уровня HIF-2 $\alpha$  в СПК с ОРВИ и угрозой преждевременных родов ( $r = 0,16$ ), маловодием ( $r = -0,16$ ) преждевременными родами ( $r = -0,22$ ), с оценкой по шкале Апгар ( $r = 0,19$ ), малыми аномалиями развития сердца ( $r = 0,19$ ), ВПР почек и органов грудной клетки ( $r = -0,22$ ), конъюгационной желтухой новорожденных ( $r = 0,26$ ), судорожным синдромом ( $r = -0,19$ ) и хромосомными аномалиями ( $r = -0,22$ ), а также умеренную взаимосвязь с ВПР опорно-двигательного аппарата ( $r = 0,30$ ).

Уровень HIF-2 $\alpha$  в ПК детей, рожденных от матерей с табакокурением, коррелировал с угрозой преждевременных родов ( $r = 0,44$ ), преждевременными родами ( $r = 0,32$ ), весом новорожденного ( $r = -0,37$ ), ростом ( $r = -0,40$ ), с оценкой по шкале Апгар ( $r = -0,26$ ), отслойкой плаценты ( $r = 0,32$ ), гестационным пиелонефритом ( $r = -0,28$ ), анемией ( $r = 0,27$ ), кольпитом ( $r = -0,18$ ), гипоксическим поражением ЦНС ( $r = -0,25$ ), ВПР плода ( $r = 0,18$ ), дистресс-синдромом плода ( $r = 0,33$ ) и хромосомными аномалиями ( $r = 0,32$ ).

\*\*\*

Таким образом, одним из неблагоприятных факторов нарушения микроциркуляции, формирования эндотелиальной дисфункции и ПН, видимо, является табакокурение во время беременности, которое характеризуется повышением уровня HIF-2 $\alpha$  в БЖ. Более значимые показатели оказались в ПК новорожденных от матерей с табакокурением по сравнению с показателями СПК матерей группы контроля и сравнения. Полученные результаты позво-

ляют рекомендовать оценку данного маркера гипоксии в ПК новорожденных от матерей-курильщиц для прогнозирования течения раннего неонатального периода.

На основании проведенного исследования был предложен способ диагностики гипоксического поражения ЦНС у детей, рожденных от матерей с табакокурением, путем биохимического исследования БЖ, при котором проводилось количественное определение уровня HIF-2 $\alpha$  в сыворотке ПК новорожденных методом иммуноферментного анализа. Показатель HIF-2 $\alpha$ , равный или выше 0,04 нг/мл, свидетельствовал о гипоксическом поражении ЦНС (Пат. 2618439 МПК G01N33/53. № 2016116383 от 26.04.2016; заявл. 26.04.2016; опубл. 03.05.2017. Бюл. № 13).

#### **3.4. Результаты корреляционного анализа показателей ЛДФ, клиновидной, краевой дегидратации и гипоксия-индуцируемого фактора 2 $\alpha$**

В процессе исследования был проведен корреляционный анализ и выявлена взаимосвязь между показателями ЛДФ, структурными элементами фаций БЖ, текстурами оптических ячеек БЖ и уровнем HIF-2 $\alpha$  у пациенток с табакокурением.

Между показателями базального кровотока и структурными элементами фаций и ячеек СПК беременных была зафиксирована корреляционная связь в каждом триместре беременности.

Так, в I триместре беременности между показателем базального кровотока М была зафиксирована корреляционная связь со структурами типа «морщин» ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), листьями ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ), жгутами ( $r = -0,26$ ;  $p > 0,05$ ), гребешковыми структурами ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = 0,19$ ;  $p > 0,05$ ) и дихотомиями ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ).

Кроме того, наблюдалась взаимосвязь показателя М и с текстурами оптических ячеек: переходными ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), папоротникообразными ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ).

Между показателем СКО и серповидными ( $r = 0,16$ ;  $p > 0,05$ ) и языковыми структурами ( $r = -0,14$ ;  $p > 0,05$ ) наблюдалась слабая корреляционная связь. Имела место корреляция также с папоротникообразными ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,15$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Коэффициент вариации  $K_v$  имел слабую корреляционную связь со структурами типа «морщин» ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ), листьями ( $r = -0,19$ ;  $p > 0,05$ ), дихотомиями ( $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ), жгутами ( $r = 0,12$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,14$ ;  $p > 0,05$ ) и серповидными структурами ( $r = 0,19$ ;  $p > 0,05$ ).

В оптических ячейках наблюдалась взаимосвязь данного показателя с пластинчатыми ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ), переходными ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ) волокнистыми ( $r = -0,24$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,26$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Во II триместре беременности отмечалась корреляция показателя М со структурами листа ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ), структурами типа «жгута» ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ) и токсическими бляшками ( $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ). В оптических ячейках СПК беременных наблюдалась связь с пластинчатыми ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = 0,13$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Корреляционная взаимосвязь имела место также между показателем СКО и с трехлучевыми трещинами ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = 0,22$ ;  $p > 0,05$ ) серповидными ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ) и гребешковыми структурами ( $r = -0,13$ ;  $p > 0,05$ ), а также структурами типа «морщин» ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ). В оптических ячейках статистически значимой корреляции не выявлено.

Также между  $K_v$  наблюдалась корреляционная связь со структурами типа «морщин» ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и серповидными структурами ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ). В оптических ячейках зафиксирована взаимосвязь данного показателя

теля с пластинчатыми ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ), волокнистыми ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ) и папоротникообразными ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

В III триместре беременности показатель М коррелировал со структурами листа ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ), дихотомиями ( $r = -0,15$ ;  $p > 0,05$ ) и трещинами-закрутками ( $r = -0,26$ ;  $p > 0,05$ ). В оптических ячейках СПК беременных статистически значимой корреляции не выявлено.

Слабая отрицательная корреляционная связь отмечалась между показателем СКО и с дихотомиями ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), а также структурами типа «морщин» ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ). В оптических ячейках наблюдалась связь с папоротникообразными ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Корреляционная взаимосвязь показателя  $K_v$  отмечалась с языковыми структурами ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ), листьями ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ), структурами типа «морщин» ( $r = -0,29$ ;  $p > 0,05$ ), а также токсическими бляшками ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ). В оптических ячейках наблюдалась взаимосвязь данного показателя с папоротникообразными ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Структуры типа «морщин» имеют достоверно значимую корреляционную взаимосвязь с показателями базального кровотока во всех трех триместрах беременности ( $p < 0,05$ ).

Помимо этого, между показателями микроциркуляции и данными КТГ и ДПМ в III триместре беременности отмечается корреляционная взаимосвязь, хотя статистической достоверности не выявлено ( $p > 0,05$ ). Например, отмечалась слабая отрицательная связь между показателем М и данными ДПМ ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), между  $K_v$  и данными КТГ ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ), между показателем СКО и данными КТГ ( $r = -0,24$ ;  $p > 0,05$ ) и ДПМ ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ).

Патологический иррадиальный тип фаций СПК беременных в I триместре беременности имел слабую отрицательную связь с одним из показателей микроциркуляции – М ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ). Кроме того, данный тип фации коррелировал с дихотомиями ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ), штриховыми ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ) и трехлучевыми трещинами ( $r = -0,31$ ;  $p > 0,05$ ), структурами типа «морщин» ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ), пластинчатыми ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = 0,33$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Во II триместре беременности отмечалась корреляционная связь умеренной силы с гребешковыми структурами ( $r = 0,32$ ;  $p > 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ), пластинчатыми ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ), папоротникообразными ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными текстурами ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ).

В III триместре беременности наблюдались корреляционные связи с такими патологическими структурами, как жгуты ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), языковые структуры ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), дихотомии ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ), штриховые трещины ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ), трещины-закрутки ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), структуры типа «морщин» ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатые ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), волокнистые ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) и переходные ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,01$ ) текстуры.

Циркулярный тип фации коррелировал в I триместре беременности с языковыми структурами ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ), дихотомиями ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными текстурами ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ).

Во II триместре беременности отмечалась корреляция с показателем М ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ), а также с языковыми структурами ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), листьями ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ), жгутами ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ), структурами типа «морщин» ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,31$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами. Циркулярный тип фации СПК беременных, в отличие от иррадиального, имел корреляционную связь умеренной силы с гре-

бешковыми структурами ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и штриховыми трещинами ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Кроме того, данный тип фации коррелировал в III триместре беременности с языковыми структурами ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), листьями ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), жгутами ( $r = 0,16$ ;  $p > 0,01$ ), структурами типа «морщин» ( $r = -0,19$ ;  $p > 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ), пластинчатыми ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между элементами фаций и текстурами оптических ячеек СПК рожениц и ПК новорожденных.

Так, языковые структуры СПК имели слабую корреляционную связь с пластинчатыми ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ), переходными ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами, а дихотомии – с волокнистыми ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ), пластинчатыми ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), переходными ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Гребешковые структуры СПК рожениц коррелировали с пластинчатыми ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), решетчатыми ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) папоротникообразными ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Штриховые трещины СПК рожениц имели умеренную корреляционную связь с пластинчатыми ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ), переходными ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Трещины-закрутки СПК рожениц коррелировали с папоротникообразными ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ), переходными ( $r = -0,24$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами ПК новорожденных.

Трехлучевые трещины СПК рожениц имели умеренную корреляционную связь с пластинчатыми ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ) текстурами.

Структуры типа «морщин» СПК рожениц имели умеренную корреляционную связь с пластинчатыми ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ), решетчатыми ( $r = 0,33$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Токсические бляшки СПК коррелировали и имели слабую обратную связь с пластинчатыми ( $r = -0,30$ ;  $p > 0,05$ ), волокнистыми ( $r = -0,24$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Между структурными элементами фаций и ячеек ПК новорожденных от матерей с табакокурением также была зафиксирована корреляционная зависимость различной силы.

Так, дихотомии ПК новорожденных коррелировали с папоротникообразными ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами. При этом обращает на себя внимание наличие сильной прямой корреляции дихотомии с параллельными текстурами ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ).

Гребешковые структуры коррелировали с волокнистыми ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами, а листы – с пластинчатыми ( $r = 0,26$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Жгутовые блоки коррелировали с решетчатыми ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ), а штриховые трещины – с параллельными ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Трещины-закрутки коррелировали с папоротникообразными ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), волокнистыми ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами, а трехлучевые трещины – с волокнистыми ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Структуры типа «морщин» имели корреляционную взаимосвязь слабой силы с волокнистыми ( $r = -0,26$ ;  $p > 0,05$ ) и умеренную с переходными ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Токсические бляшки коррелировали с решетчатыми ( $r = 0,22$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.



Кроме того, были выявлены взаимосвязи между патологическими структурами и текстурами в СПК рожениц и ПК новорожденных от матерей с табакокурением.

Языковые структуры СПК рожениц имели слабую корреляционную взаимосвязь с листьями ( $r = 0,28$ ;  $p > 0,05$ ) и трехлучевыми трещинами ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) ПК новорожденных, а также отмечалась очень слабая связь с серповидными образованиями ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ) и решетчатыми ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Между дихотомиями СПК рожениц и ПК новорожденных наблюдалась обратная корреляционная связь слабой силы ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ), а между листьями – прямая связь ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ). Также дихотомии коррелировали с трещинами-закрутками ( $r = -0,31$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами ПК новорожденных. Структуры типа листа, в свою очередь, коррелировали с дихотомиями ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = -0,24$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Между жгутовыми блоками СПК рожениц и ПК новорожденных наблюдалась очень слабая обратная связь ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ). Кроме того, жгуты СПК коррелировали с параллельными текстурами ПК новорожденных ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ).

Гребешковые структуры СПК рожениц коррелировали со жгутами ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ) и штриховыми трещинами ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми текстурами ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ) ПК новорожденных.

Между штриховыми трещинами СПК рожениц и трехлучевыми трещинами ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и трещинами-закрутками ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных наблюдалась корреляция умеренной силы. Также штриховые трещины коррелировали со структурами типа листа ( $r = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ), ток-

сическими бляшками ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Трещины-закрутки СПК рожениц имели слабую корреляционную взаимосвязь со жгутами ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ), пластинчатыми ( $r = -0,19$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами ПК новорожденных.

Трехлучевые трещины в фациях СПК рожениц и ПК новорожденных имели слабую обратную связь ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ) и умеренную со структурами типа «морщин» ( $r = 0,33$ ;  $p > 0,05$ ). Кроме того, отмечалась слабая связь трехлучевых трещин с папоротникообразными текстурами ( $r = 0,22$ ;  $p > 0,05$ ).

Корреляционная связь умеренной силы выявлена между структурами типа «морщин» СПК рожениц и языковыми структурами ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), а также с дихотомиями ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и трехлучевыми трещинами ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных. Кроме того, эти структуры коррелировали со штриховыми трещинами ( $r = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) и трещинами-закрутками ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ).

Серповидные образования СПК рожениц коррелировали с листьями ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), языковыми ( $r = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) и гребешковыми ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ) структурами, пластинчатыми ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), папоротникообразными ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами ПК новорожденных. Серповидные образования также коррелировали между собой и имели слабую взаимосвязь ( $r = -0,29$ ;  $p > 0,05$ ).

Токсические бляшки СПК рожениц коррелировали и имели значимую связь умеренной силы с трещинами-закрутками ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), а также с языковыми ( $r = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ) и гребешковыми ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ) структурами, дихотомиями ( $r = 0,28$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) и параллельными ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами ПК новорожденных.

Пластинчатые текстуры в фациях СПК имели взаимосвязь умеренной силы с трехлучевыми трещинами ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,01$ ), структурами типа

«морщин» ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и слабой силы с токсическими бляшками ( $r = 0,26$ ;  $p > 0,05$ ).

Решетчатые текстуры в фациях СПК имели взаимосвязь со жгутами ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) и токсическими бляшками ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ), в то время как в оптических ячейках наблюдалась корреляционная зависимость с волокнистыми ( $r = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Волокнистые текстуры СПК рожениц имели корреляционную взаимосвязь с дихотомиями ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,28$ ;  $p > 0,05$ ), папоротникообразными ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ) текстурами в фациях и ячейках ПК новорожденных.

Папоротникообразные текстуры СПК рожениц коррелировали с языковыми структурами ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = -0,29$ ;  $p > 0,05$ ), переходными ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами. Кроме того, между папоротникообразными текстурами СПК рожениц и жгутами ПК новорожденных наблюдалась корреляционная взаимосвязь умеренной силы ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ).

Переходные текстуры СПК статистически достоверно коррелировали с решетчатыми текстурами ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных. Помимо этого, была выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы с трехлучевыми трещинами ( $r = -0,31$ ;  $p > 0,05$ ).

Параллельные текстуры СПК коррелировали с листьями ( $r = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ), переходными ( $r = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ) и волокнистыми ( $r = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Также был проведен корреляционный анализ между патологическими структурами и типами фаций СПК рожениц и ПК новорожденных.

Патологический иррадиальный тип фаций СПК имел корреляционные связи с патологическими структурами: жгутами ( $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ), дихотомиями ( $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = 0,16$ ;  $p > 0,05$ ), гребеш-

ковыми структурами ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,30$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), папоротникообразными ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,01$ ) и параллельными ( $r = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами. Но, в отличие от СПК, иррадиальный тип фаций ПК новорожденных имел корреляционную связь с листьями ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ), жгутами ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ), структурами типа «морщин» ( $r = 0,19$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = 0,28$ ;  $p > 0,05$ ) и решетчатыми ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Циркулярный тип фаций имел корреляционные связи с патологическими структурами: гребешковыми ( $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ), дихотомиями ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), решетчатыми ( $r = 0,16$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами. В отличие от СПК, циркулярный тип фации в ПК новорожденных отсутствовал.

Интересные данные были получены при корреляции результатов КТГ и ДПМ с патологическими структурами СПК рожениц и ПК новорожденных.

На основании проведенного корреляционного анализа установлено: при выявлении в СПК рожениц с табакокурением языковых структур, трехлучевых трещин, по данным КТГ, регистрировалась гипоксия плода. Между указанными параметрами выявлена слабая корреляционная связь соответствующих значений ( $r = 0,22$ ;  $p > 0,05$ ) и ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ).

Результаты КТГ имели статистически значимую взаимосвязь с трещинами-закрутками ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) и складками типа «морщин» ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

В оптических ячейках отмечалась взаимосвязь с волокнистыми ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

Гипоксическое состояние плода коррелировало с патологическим циркулярным типом фации СПК рожениц ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), в то время как с иррадиальным типом отмечалась взаимосвязь слабой силы ( $r = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ).

Маркер гипоксии HIF-2 $\alpha$  в СПК рожениц имел корреляционную взаимосвязь со следующими структурами фаций: листьями ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), гребешковыми ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), и языковыми ( $r = 0,22$ ;  $p > 0,05$ ) структурами.

В оптических ячейках отмечалась корреляция слабой силы данного маркера с решетчатыми текстурами ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ). Иррадиальный ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ) и циркулярный ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ) типы фации СПК рожениц имели слабую корреляционную связь с уровнем HIF-2 $\alpha$ .

При сравнительном анализе данных КТГ и уровня HIF-2 $\alpha$  в СПК рожениц отмечалась корреляция умеренной силы ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), в то время как в ПК новорожденных отмечалась корреляция слабой силы ( $r = 0,16$ ;  $p > 0,05$ ).

Оценка гемодинамических нарушений по ДПМ выявила корреляцию с трещинами-закрутками ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ), трехлучевыми трещинами ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), серповидными образованиями ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ), листьями ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ) языковыми ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ) и гребешковыми ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ) структурами.

Между данными КТГ и ДПМ наблюдалась корреляция слабой силы ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ).

Гипоксия плода, зарегистрированная при КТГ, имела корреляцию умеренной силы с аномальными структурами ПК новорожденных, а именно: с языковыми ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ) и гребешковыми ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ) структурами ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), штриховыми трещинами ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ) и листьями ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Кроме того, отмечалась обратная корреляция слабой силы с дихотомиями ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ) и структурами типа «морщин» ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ).

В оптических ячейках ПК новорожденных от матерей с табакокурением имелась обратная корреляция слабой силы с переходными текстурами ( $r = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ).

НIF-2 $\alpha$  в ПК новорожденных от матерей с табакокурением имел корреляционную взаимосвязь слабой силы со следующими структурами фаций: дихотомиями ( $r = -0,17$ ;  $p > 0,05$ ), листьями ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ), гребешковыми структурами ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ), трещинами-закрутками ( $r = -0,25$ ;  $p > 0,05$ ) и серповидными образованиями ( $r = -0,29$ ;  $p > 0,05$ ). Другие патологические структуры фаций имели очень слабую корреляционную взаимосвязь с данным маркером.

В оптических ячейках отмечалась обратная корреляция умеренной силы с параллельными текстурами ( $r = -0,33$ ;  $p > 0,05$ ).

Диагностированные гемодинамические нарушения по ДПМ имели значимую корреляционную зависимость умеренной силы с трещинами-закрутками ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и серповидными образованиями ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), а также слабой силы – с дихотомиями ( $r = -0,27$ ;  $p > 0,05$ ), жгутами ( $r = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ), структурами типа «морщин» ( $r = -0,30$ ;  $p > 0,05$ ), решетчатыми ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) и переходными ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) текстурами.

При оценке данных ДПМ с показателями НIF-2 $\alpha$  в ПК новорожденных от матерей с табакокурением выявлена сильная корреляционная связь ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,01$ ), а при оценке исследуемых критериев в СПК рожениц установлена корреляция слабой силы ( $r = 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

\*\*\*

Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями базального кровотока, маркерами «неблагополучия» (воспаления, некробиоза, гипоксических и ишемических процессов в тканях, напряженности адаптационных механизмов гомеостаза, ангиоспазма, снижения эластичности сосудов и застойных явлений) в фациях и ячейках БЖ (СПК, ПК), КТГ, ДПМ и уров-

нем маркера гипоксии указывают на их весомую ценность в диагностике нарушений микроциркуляции и ПН.

### Резюме

На основании исследований БЖ беременных (рожениц) с табакокурением выявлены следующие особенности:

1. При исследовании СПК рожениц с помощью клиновидной дегидратации достоверно чаще по сравнению с группами контроля и сравнения были выявлены маркеры:

- воспаления – языковые структуры ( $\chi^2$  6,949 ( $p < 0,01$ ));
- интоксикации – токсические бляшки ( $\chi^2$  11,451 ( $p < 0,01$ ));
- ангиоспазма и нарушения микроциркуляции – штриховые трещины ( $\chi^2$  6,674 ( $p < 0,05$ ));
- застойных явлений – трехлучевые трещины ( $\chi^2$  8,113 ( $p < 0,01$ ));
- гипоксических и ишемических процессов в тканях – жгутовые образования ( $\chi^2$  7,636 ( $p < 0,05$ ));
- склерозирования – структуры типа листа ( $\chi^2$  12,527 ( $p < 0,05$ ));
- метаболических нарушений в организме – дихотомии ( $\chi^2$  19,091 ( $p < 0,01$ )).

2. При исследовании ПК новорожденных с помощью клиновидной дегидратации достоверно чаще по сравнению с группами контроля и сравнения были выявлены маркеры:

- воспаления – языковые структуры ( $\chi^2$  8,963 ( $p < 0,05$ ));
- ангиоспазма и нарушения микроциркуляции – гребешковые структуры ( $\chi^2$  6,350 ( $p < 0,05$ ));
- напряженности адаптационных механизмов гомеостаза – трещины-закрутки ( $\chi^2$  13,160 ( $p < 0,01$ ));
- гипоксических и ишемических процессов в тканях – жгутовые образования ( $\chi^2$  15,099 ( $p < 0,01$ ));

- метаболических нарушений в организме – дихотомии ( $\chi^2$  13,335 ( $p < 0,01$ )).

3. При исследовании СПК рожениц и ПК новорожденных с помощью краевой дегидратации достоверно чаще по сравнению с группами контроля и сравнения были выявлены маркеры:

- деструкции – пластинчатые текстуры в ПК новорожденных ( $\chi^2$  12,143 ( $p < 0,01$ ));

- гипоксии – волокнистые текстуры в СПК ( $\chi^2$  13,106 ( $p < 0,01$ ) и ПК новорожденных ( $\chi^2$  13,788 ( $p < 0,01$ ));

- гиперплазии и пролиферации – параллельные текстуры в ПК новорожденных ( $\chi^2$  17,093 ( $p < 0,01$ )).

4. Отмечается статистически значимое преобладание патологических элементов в ПК новорожденных, чем в СПК рожениц:

- гребешковые структуры ( $\chi^2$  6,341 ( $p < 0,05$ ));

- жгутовые образования ( $\chi^2$  4,242 ( $p < 0,05$ ));

- штриховые трещины ( $\chi^2$  11,667 ( $p < 0,01$ ));

- трещины-закрутки ( $\chi^2$  14,339 ( $p < 0,01$ )).

5. При исследовании маркера гипоксии в СПК рожениц и ПК новорожденных зафиксировано:

- достоверно значимое отличие уровня HIF-2 $\alpha$  в СПК рожениц с табакокурением ( $p < 0,05$ ) и ПК новорожденных от матерей с табакокурением ( $p < 0,01$ );

- статистически значимое увеличение уровня маркера гипоксии в ПК новорожденных по сравнению с его уровнем в СПК рожениц ( $p < 0,01$ ).

6. При проведении корреляционного анализа непараметрическим методом Спирмена выявлены связи между признаками ПН:

- уровнем маркера гипоксии – HIF-2 $\alpha$  в ПК новорожденных с данными ДПМ ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,01$ );



- уровнем маркера гипоксии – HIF-2 $\alpha$  в СПК рожениц с результатами КТГ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ );
- гипоксическим состоянием плода по данным КТГ и циркулярным типом фации СПК рожениц ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ );
- гипоксическим состоянием плода по данным КТГ с трещинами-закрутками ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), токсическими бляшками ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) и структурами типа «морщин» ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) в фациях СПК рожениц;
- гипоксическим состоянием плода по данным КТГ со штриховыми трещинами ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ), листьями ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), языковыми ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ) и гребешковыми структурами ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ) в фациях ПК новорожденных;
- показателями микроциркуляции: М со структурами типа «морщин» ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и К $\nu$  с листьями ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ );
- пластинчатыми текстурами в СПК рожениц с дихотомиями ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), гребешковыми структурами ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ), структурами типа «морщин» ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ );
- волокнистыми текстурами в ПК новорожденных с трехлучевыми трещинами ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и гребешковыми структурами ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), а также дихотомий с параллельными текстурами ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ );
- штриховыми трещинами СПК с трехлучевыми трещинами ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и трещинами-закрутками ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных;
- структурами типа «морщин» СПК с языковыми структурами ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), дихотомиями ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и трехлучевыми трещинами ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных;
- серповидными образованиями СПК с листьями ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и пластинчатыми текстурами ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных;
- пластинчатыми текстурами СПК с трехлучевыми трещинами ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,01$ ) и структурами типа «морщин» ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ );

- токсическими бляшками СПК с трещинами-закрутками ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) ПК новорожденных.

### **3.5. Разработка математической модели прогнозирования развития осложнений беременности**

Успехи медицины, в частности акушерства, гинекологии и перинатологии, в настоящее время определяются возможностью профилактики, своевременной диагностики и коррекции формирующихся осложнений беременности, в том числе СЗРП и угрозы преждевременных родов.

СЗРП является следствием ПН, причины которой многообразны. Рецидивы угрозы преждевременных родов на протяжении беременности также могут быть причиной СЗРП [90].

Для прогнозирования развития СЗРП и угрозы преждевременных родов применяют УЗИ, недостатком которого является невозможность раннего доклинического прогнозирования этих осложнений.

В связи с этим была создана математическая модель прогнозирования развития осложнений беременности на фоне табакокурения (СЗРП и угрозы преждевременных родов) методом бинарной логистической регрессии с расчетом коэффициента вероятности развития события:

$$R = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где  $R$  – коэффициент прогноза развития осложнений беременности (СЗРП и угрозы преждевременных родов);

$e$  – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72;

$z$  – степень обратного логарифма, которую рассчитывают по формуле:

$$z = b_1 \cdot x_1 + a,$$

$b_1$  – коэффициент регрессии, расчет которого является задачей бинарной логистической регрессии, который при СЗРП равен 5,121, при угрозе преждевременных родов равен 7,071;

$x_1$  – значение независимой переменной, а именно – СКО (СЗРП) и ИФМ (угроза преждевременных родов);

$a$  – константа, которая при СЗРП равна -4,477, при угрозе преждевременных родов -3,653 и при значении  $R$  больше 0,5 прогнозирует развитие этих осложнений беременности.

Значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test. Результаты указывают на статистическую значимость модели для угрозы преждевременных родов ( $\chi^2=7,957$ ;  $df=3$ ;  $p=0,005$ ) и СЗРП ( $\chi^2=4,629$ ;  $df=3$ ;  $p=0,031$ ).

Далее методом бинарной логистической регрессии была создана математическая модель для прогнозирования развития СЗРП и угрозы преждевременных родов у курящих беременных с расчетом коэффициента вероятности развития этих осложнений (таблица 27, 29).

В приведенной классификационной таблице 27 наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 – СЗРП, 2 – норма) противопоставлены предсказанным на основе рассчитанной модели.

**Таблица 27 – Классификационная таблица для прогнозирования синдрома задержки развития плода**

Наблюдаемый показатель		Predicted (прогнозируемый)		
		Синдром задержки развития плода		Percentage Correct (процент верных прогнозов)
		1	2	
Синдром задержки развития плода	1	18	1	94,7
	2	4	1	20,0
Overall Percentage (суммарный процентный показатель)				79,2

Из таблицы можно сделать вывод о том, что из общего числа больных, отобранных для прогноза (23 человека), «строго положительные» результаты получены у 18 (78,0 %) пациентов, ложноотрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты получены у 1 (4,0 %) пациента.

«Строго отрицательные» результаты получены у 1 (4,0 %) пациента, ложно положительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) ре-

результаты получены у 4 (17,0 %) пациентов. Правильно были распознаны 19 (82,0 %) случаев.

Проверка значимости коэффициентов проводилась также при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов составил  $< 0,05$ , что позволяет использовать данные показатели в указанной прогностической модели (таблица 28).

**Таблица 28 – Классификационная таблица**

Наблюдаемый показатель		B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (значение стат. критерия Вальда)	df	Sig. (значимость)
Step 1 <sup>a</sup>	СКО	5,121	2,756	3,453	1	0,033
	Constant	-4,477	1,894	5,586	1	0,018

Диагностическая чувствительность разработанной прогностической модели составила 95,0 %, диагностическая специфичность теста – 20,0 %.

Точность (диагностическая эффективность теста) составила 79,0 %, прогностическая ценность положительного результата – 95,0 %.

Прогностическая ценность отрицательного результата – 20,0 %.

Была рассчитана прогностическая категориальная валидность теста. Коэффициент валидности  $r = 0,6$ .

Далее приводится классификационная таблица 29, в которой наблюдаемые показатели принадлежности к группе угрозы преждевременных родов противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели.

**Таблица 29 – Классификационная таблица для прогнозирования угрозы преждевременных родов**

Наблюдаемый показатель		Predicted (прогнозируемый)		Percentage Correct (процент верных прогнозов)
		Угроза преждевременных родов		
		1	2	
Угроза преждевременных родов	1	3	4	42,9
	2	2	14	87,5
Overall Percentage (суммарный процентный показатель)				73,9

Из представленных в таблице сведений для угрозы преждевременных родов можно сделать вывод о том, что из общего числа больных, отобранных для прогноза (23 чел.) «строго положительные» результаты получены у 3 пациенток (13,0 %), ложно отрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты у 2 пациенток (9,0 %).

«Строго отрицательные» результаты получены у 14 пациенток (60,0 %), ложно положительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты получены у 4 пациенток (17,0 %). Правильно были распознаны 17 случаев, что составляет 74,0 %.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов  $<0,05$ , что позволяет использовать данные показатели в указанной прогностической модели (таблица 30).

**Таблица 30 – Классификационная таблица**

Наблюдаемый показатель		B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (значение стат. критерия Вальда)	df	Sig. (значимость)
Step 1 <sup>a</sup>	ИФМ	-3,653	1,659	4,850	1	0,028
	Constant	3,009	3,009	5,523	1	0,019

Диагностическая чувствительность разработанной нами прогностической модели составила 43,0 %. Диагностическая специфичность теста составила 88,0 %.

Точность (диагностическая эффективность теста) составила 74,0 %.

Прогностическая ценность положительного результата – 43,0 %

Прогностическая ценность отрицательного результата – 88,0 %.

Коэффициент валидности  $r=0,6$ .

\*\*\*

Таким образом, предлагаемым изобретением достигается упрощение и повышение чувствительности способа прогнозирования развития СЗРП на фоне табакокурения. Исследование неинвазивно, не требует затрат и навыков работы со сложными статистическими программами.

На основании полученных результатов был предложен способ прогнозирования синдрома задержки развития плода на фоне табакокурения, заключающийся в том, что методом ЛДФ в сроки беременности 11–14 недель определяют один из показателей кожной микроциркуляции, а именно: параметра, характеризующего временную изменчивость перфузии микроциркуляции, и по формуле, полученной методом бинарной логистической регрессии, рассчитывают коэффициент прогноза развития СЗРП (Пат. МПК G01N33/53. № 2016117077 от 28.04.2016; заявл. 28.04.2016; опубл. 25.07.2017. Бюл. «Изобретения. Полезные модели». № 21).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже упоминалось, несмотря на широкое внедрение современных перинатальных технологий, ранняя диагностика ПН остается актуальной медико-социальной проблемой современного акушерства.

ПН является основной причиной ПС, заболеваемости и инвалидизации новорожденных детей. Так, по данным О.В. Макарова и соавт. (2012), частота ПН достаточно велика и выявляется у 3–4 % здоровых женщин с неосложненным течением беременности, а при различной патологии ее частота колеблется от 24 до 86 % и имеет четкую тенденцию к росту [28, 35, 49].

ПН – синдром, имеющий мультифакторную этиологию. Нарушения формирования и функции плаценты обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы беременной женщины, патологией печени, почек, легких, крови, хронической инфекцией, нейроэндокринными заболеваниями, акушерско-гинекологическими и социально-бытовыми факторами [35].

В настоящее время ведущими в диагностике ПН являются методы эхографии и функциональной оценки состояния плода (кардиотокография, кардиоинтервалография, доплерометрическое исследование кровотоков). Используемые методы оценки состояния плода и всей плацентарной системы в целом отражают различные аспекты ее функционирования, в связи с чем должны применяться в комплексе с учетом того, что их информативность при различных состояниях не всегда одинакова [35].

Так, при анализе общепринятых функциональных тестов в диагностике ПН и СЗРП было выявлено, что они высокоинформативны только при тяжелых формах данного осложнения, это отражено в отечественной литературе. Например, при ультразвуковой био- и плацентометрии диагностика ПН составляет 55 %; при КТГ и ДПМ сосудов системы «мать – плацента – плод» – 42,9 % и только при выраженной патологии информативность этих тестов повышается до 83,3 % [34, 35, 71].

Необходимо подчеркнуть важность изучения влияния на репродуктивный потенциал женского контингента и будущего потомства такого социального фактора, как табакокурение.

Табакокурение – одна из актуальных проблем здравоохранения, являющаяся предотвратимым фактором неудачного исхода беременности. Многими отечественными и зарубежными авторами проводились исследования о влиянии табакокурения на течение и исход беременности [11, 37, 53, 59, 60, 67, 88, 104, 125].

К сожалению, только 75 % женщин прекращают курить в I триместре беременности, у остальных эта вредная привычка остается на протяжении всего срока гестации [59].

Распространенность табакокурения имеет не только тяжелые медицинские последствия, но и оказывает существенное влияние на социальные и демографические процессы, происходящие в стране. Учитывая российские демографические показатели, а также неуклонный рост числа курящих женщин с высокими факторами перинатального риска, необходимо на всех уровнях активизировать проведение антитабачных мероприятий [60].

Введение законопроекта о запрете курения не способствовало снижению распространенности табакокурения среди различных слоев общества. С каждым годом отмечается четкая тенденция к «омоложению» возраста курящих и росту курения среди женского населения.

Одной из неохваченных сторон законопроекта является влияние пассивного курения на женский организм и внутриутробное развитие ребенка. Законопроект защищает беременную женщину от пассивного влияния курения в общественных местах, но, к сожалению, дома организм беременной незащищен перед воздействием различных химических веществ, содержащихся в табачном дыме.

Результаты исследования, проводившегося в 14 странах с высоким уровнем потребления табака, показали, что почти половина женщин репродуктивного возраста сталкивается с пассивным курением у себя дома [42].



В мировых державах запрет курения давно является стандартом, прописанным в Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, принятой в 2003 г. Россия приняла подобный законопроект лишь в 2013 г., к тому времени заняв одну из лидирующих позиций по распространенности табакокурения. Сегодня наша страна предпринимает всевозможные попытки для улучшения сложившейся ситуации. Но, по данным ВОЗ и мировых экспертов (2015), ситуация с курением в России будет только ухудшаться, способствуя росту курения среди женского контингента населения.

Поэтому разработка относительно простых по выполнению, неинвазивных, но достаточно информативных методов диагностики ПН, которые можно было бы широко использовать (в том числе и наряду с уже существующими), имеет большое научное и практическое значение.

В процессе исследования предполагалось разработать дополнительные методы диагностики нарушений фетоплацентарной системы на основе комплексного изучения показателей микроциркуляции и исследования маркеров БЖ, которые позволили бы своевременно выявлять пациенток с высоким риском развития ПН, диагностировать ранние проявления на доклиническом уровне, прогнозировать возможные осложнения.

В соответствии с поставленными целью и задачами были осуществлены ретроспективное и проспективное исследования беременных (рожениц). В ходе работы оценивали анамнестические данные, течение беременности, родов, неонатального периода, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Представленные нами статистические данные за 5 лет (2009–2013 гг.) подтверждают, что и в Астраханской области, как и в Российской Федерации в целом, сложилась ситуация с тенденцией к нарастанию ПН на фоне табакокурения. Так, по данным ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, в 2009 г. частота ПН на фоне табакокурения, рассчитанная на 1 000 родов, составляла 42,3 ‰, а в 2013 г. достигла уровня 52,5 ‰. Результаты проведенного за исследуемый

период анализа свидетельствовали и об увеличении удельного веса ПН на фоне табакокурения в условиях одного стационара с 4,2 до 5,2 %.

Таким образом, полученные результаты подтверждают увеличение случаев ПН на фоне табакокурения, о чем свидетельствуют и сведения ученых: В.Н. Серова (2005), Г.М. Савельевой (2005), А.А. Оразмурадова (2007), Н.К. Никифоровского (2009), И.В. Котиковой (2010), Т.В. Семеновой (2015) и др. [37, 53, 59, 60, 64, 67, 71, 127, 142, 143].

В настоящее время имеется много фактов, указывающих на содержание в табачном дыме тысячи химических веществ, многие из которых оказывают токсическое влияние не только на репродуктивное здоровье самой пациентки, но и на здоровье будущего ребенка [2, 10, 13, 29, 30, 32, 35, 37, 46, 47, 56, 59, 60, 67, 85, 90, 100, 101, 102, 117, 118, 123, 127, 128, 143, 144].

Данное исследование подтвердило эти сведения, выявив достоверно значимые отличия в структуре осложнений беременности, родов и неонатального периода у беременных с табакокурением.

Анализ возрастных особенностей за исследуемые 5 лет свидетельствовал об отсутствии значимого изменения среднего возраста беременных с ПН, но при этом наметилась тенденция к «омоложению» беременных с ПН на фоне табакокурения в возрастной категории до 20 лет ( $p < 0,05$ ) и 21–30 лет ( $p > 0,05$ ).

Исходя из цели и задач исследования, в общей сложности было обследовано 105 беременных пациенток. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялось в условиях ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ.

Возраст пациенток, курящих во время беременности, при проспективном анализе составил в среднем  $27,1 \pm 5,9$  лет, с индивидуальными колебаниями от 17 до 39 лет. 5 (14,3 %) курящих пациенток были младше 20 лет.

При анализе клинико-anamnestических данных оценивали репродуктивные особенности и прерывания беременности в анамнезе. Достоверно чаще искусственные аборты наблюдали у пациенток с табакокурением ( $p < 0,01$ ).

Так, в контрольной группе таковых было 6 (17,1 %) женщин, а у беременных с ПН этот показатель достоверно увеличивался. Его максимальное значение было зарегистрировано следующим образом: у беременных с табакокурением 20 (57,1 %) пациенток, а с гестационной АГ – 12 (34,3 %) женщин ( $p < 0,01$ ).

Известно, что социально-бытовые факторы значительно влияют на курение во время беременности. Данное исследование показало, что более половины обследованных курящих женщин были социально менее благополучны. Так, в основной группе 11 (31,4 %) беременных имели постоянную работу, а 24 (68,6 %) женщины были безработными. В то время как в контрольной группе только 7 (20 %) пациенток были безработными ( $p < 0,01$ ). Кроме того, среди беременных с табакокурением преобладали жительницы сельской местности.

Во время беременности немаловажное значение имеет диспансерное наблюдение пациенток в женских консультациях. Оказалось, что беременные с табакокурением в 2 раза реже состояли на диспансерном учете в женских консультациях.

Анализ паритета родов свидетельствовал о том, что в основной группе отмечалась тенденция к увеличению курения у повторнородящих пациенток, хотя статистически значимой достоверности не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Заслуживает внимания информация, полученная при оценке методов родоразрешения. Установлено, что во всех группах исследования преобладали естественные роды, но при этом необходимо подчеркнуть, что у беременных с табакокурением в 7,5 раза чаще роды заканчивались оперативным методом родоразрешения (кесарево сечение) по сравнению с пациентками группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Среди беременных с табакокурением факт перенесенных ранее инфекций, передаваемых половым путем, выявлялся достоверно чаще, чем в контрольной группе. Например, если у беременных с табакокурением инфекции, передаваемые половым путем, наблюдались в 10 (28,6 %) случаях, то в груп-

пе контроля и сравнения таковые выявлялись в 2 (5,7 %) и 4 (11,4 %) эпизодах соответственно ( $p < 0,05$ ).

В исследованиях Н.А. Бессоловой (2008), А.А. Оразмурадова (2013), Т.В. Семеновой (2015) и других ученых представлены данные о взаимосвязи табакокурения с преждевременными родами. Так, по данным А.А. Оразмурадова (2013), у пациенток с табакокурением в 44 % случаев беременность закончилась преждевременными родами [9, 60, 67].

При сопоставлении полученных в данном исследовании сведений было установлено, что у беременных с табакокурением в 6 (17,1 %) случаях возникли преждевременные роды, в то время как в группе контроля все роды были срочными ( $p < 0,01$ ). Но при этом необходимо отметить, что суммарный показатель угрожающих выкидышей и угрожающих преждевременных родов у курящих пациенток составил 80,0 %.

Из других наиболее часто встречающихся и достоверно значимых осложнений беременности необходимо указать патологию околоплодных вод, грипп и инфекции половых путей ( $p < 0,01$ ). Было установлено, что угрожающий аборт и угроза преждевременных родов в 3 раза, патология околоплодных вод в 3,8 раза, грипп в 3,2 раза и инфекции половых путей в 5 раз чаще встречались у беременных с табакокурением, чем в группе контроля.

На наш взгляд, высокая частота инфекций у беременных с табакокурением, вероятнее всего, связана с угнетением иммунной системы.

Кроме того, получены сведения о том, что гипоксическое состояние плода в 10 раз чаще диагностировалось у беременных с табакокурением по сравнению с группой контроля, и в 5 раз чаще, чем в группе сравнения.

В процессе родов наиболее часто возникали такие осложнения, как гипоксическое состояние плода, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Например, гипоксическое состояние плода, требующее предоставления медицинской помощи матери, в 4 раза чаще наблюдалось у беременных с табакокурением по сравнению с группой контроля и в 2 раза чаще, чем у бере-

менных с гестационной АГ. По сравнению с группой контроля и сравнения преждевременные роды возникали в 6 раз чаще у пациенток основной группы.

Преждевременное излитие околоплодных вод у пациенток с табакокурением возникало в 7 раз чаще, чем у пациенток группы контроля, и в 2 раза чаще по сравнению с пациентками с гестационной АГ.

Аномалии родовой деятельности у рожениц с табакокурением отмечались в 2 раза чаще по сравнению с группами контроля и сравнения.

Известно, что течение периода ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с табакокурением наиболее часто осложнялось гипоксическим поражением ЦНС и СЗРП ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в структуре осложнений неонатальной адаптации чаще наблюдались такие осложнения, как ВПР плода, дыхательная недостаточность, недоношенность, гемолитическая болезнь новорожденных, респираторный дистресс-синдром и синдром аспирации меконием ( $p < 0,01$ ).

Поражение ЦНС в раннем неонатальном периоде приводит к нарушению становления тонических и рефлекторных реакций, а в последующей жизни у таких детей нередко наблюдаются неврологические нарушения от минимальных мозговых дисфункций до значительных психомоторных и соматических расстройств [35, 73].

У младенцев, рожденных от матерей с табакокурением, гипоксическое поражение ЦНС составило 23 (65,7 %) случая. Кроме того, гипоксическое поражение ЦНС диагностировалось в 4,6 раза чаще у новорожденных основной группы по сравнению с группой контроля и в 2 раза чаще по сравнению с младенцами, рожденными от матерей с гестационной АГ.

Многолетние наблюдения отечественных и зарубежных исследователей свидетельствовали о том, что СЗРП обуславливает не только резкое увеличение ПС, но и многочисленные изменения в организме ребенка. В дальнейшем СЗРП может приводить к нарушению умственных и физических способностей, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и детей на первом году жизни, нарушениям на протяжении всей

последующей жизни, являясь в дальнейшем причиной развития таких заболеваний, как АГ, сахарный диабет, метаболический синдром [35, 73, 100].

Известно, что если женщина прекращает курить в течение первых трех месяцев гестации, риск рождения младенца с СЗРП может значительно снизиться [123].

По результатам проведенного анализа установлено, что СЗРП выявлялся у 13 (37,1 %) детей, рожденных от матерей с табакокурением, что почти в 6,5 раза чаще, чем в группе контроля.

В ходе многочисленных исследований учеными доказана взаимосвязь курения и ВПР плода. Статистика ВПР плода требует пристального внимания. Именно у курящих женщин чаще всего рождаются дети с такими отклонениями в развитии, как заячья губа, волчья пасть, пороки развития ССС, мочеполовой системы.

Известно, что в основе механизмов развития ВПР плода лежит гипоксия плода, а также нарушение его питания и влияние компонентов табачного дыма. Угарный газ, никотин, кадмий и полициклические ароматические углеводороды влияют на структуру ДНК. Индивидуумы с генетическим полиморфизмом могут быть более чувствительны к повреждениям, возникающим в результате воздействия веществ табачного дыма из-за нарушения метаболических процессов [67].

Осуществленный анализ показал, что ВПР плода у курящих беременных диагностировались в 6 раз чаще, чем у беременных с гестационной АГ и физиологически протекающей беременностью. Среди ВПР плода в основной группе статистически достоверно чаще выявлялись пороки развития ССС – в 8,6 % случаев ( $p < 0,05$ ). В единичных случаях наблюдались пороки развития мочеполовой системы, ОДА и органов дыхания. Кроме того, у младенцев, рожденных от матерей с табакокурением, диагностировались малые аномалии развития сердца (17,1 %) ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, представленные в исследовании результаты совпадают с существующими мнениями о негативном влиянии табакокурения на течение

ние беременности, родов и постнатального периода, а также на возможность развития в перспективе ПН. Это обстоятельство указывает на поиск новых методов диагностики и возможность их применения в ранние сроки беременности.

В современной клинической практике актуальна оценка состояния кожной микроциркуляции и тестирование микроциркуляторных расстройств в диагностике самых различных заболеваний [16, 20, 33, 40].

Расстройства кожной микроциркуляции весьма разнообразны как по своему патогенезу, так и по клиническим проявлениям. В оценке клинических проявлений различных заболеваний, экстремальных состояний, а также для коррекции микроциркуляторных нарушений необходимы методы исследования состояния кровотока на тканевом уровне и длительного его мониторинга. Одним из таких методов является ЛДФ [33, 40].

Метод ЛДФ в последние десятилетия широко используется в мировой практической медицине. Данную технологию применяют в терапии, кардиологии, пульмонологии, стоматологии, дерматологии, эндокринологии, инфекционных болезнях, педиатрии, единично в акушерстве и гинекологии и в других областях.

Интересные данные были получены Е.В. Буровой и соавт. (2008), которые применили метод ЛДФ для оценки состояния кожной микроциркуляции у больных с острым воспалением органов малого таза. Результаты оценивались до и после применения ионофореза. У пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза отмечалось снижение как базальных показателей, так и активных механизмов регуляции кровотока. Проведенная терапия с применением внутритканевого электрофореза антибиотиков способствовала повышению резервных возможностей кровотока, нормализации микроциркуляторного русла [14].

В исследованиях А.Х. Гайдаровой и соавт. (2013) продемонстрировано применение ЛДФ у гинекологических больных с эндометритом в позднем

репродуктивном периоде и доказано наличие нарушений микроциркуляции по гиперемическому застойному типу [17].

В случае необходимости ЛДФ успешно применяется с другими существующими методами и приборами исследования микроциркуляции, что не вызывает никаких противоречий в результатах работы, а наоборот, подтверждает эффективность представленного метода [99].

Между тем имеющиеся в литературе сведения позволяют полагать, что результаты исследований эндотелия методом ЛДФ могут и должны быть положены в основу адекватной оценки функционального состояния сосудистого эндотелия при различных заболеваниях и осложнениях беременности.

Накопленный опыт применения ЛДФ в диагностике и оценке нарушений микроциркуляции позволил применить данный метод в исследовании микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у пациенток проспективных групп.

Подобное исследование у беременных с табакокурением ранее не проводилось. Важной особенностью этого метода является возможность его применения с 11–12 недель беременности, что совпадает с началом формирования плаценты.

В процессе работы была осуществлена оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у беременных с табакокурением, гестационной АГ и с физиологически протекающей беременностью. Основные показатели микроциркуляции у беременных с табакокурением изучались во всех трех триместрах беременности. При этом установлено, что с увеличением срока беременности отмечается статистически значимое снижение всех трех показателей микроциркуляции фетоплацентарного комплекса и формирование спастического гемодинамического типа нарушения микрокровотока. У беременных с физиологически протекающей беременностью и с гестационной АГ, наоборот, с увеличением срока беременности отмечалось увеличение всех трех показателей кожной микроциркуляции.



При оценке ИФМ, характеризующего эффективность регуляции модулей в системе микроциркуляции, оказалось, что с увеличением гестационного срока у беременных с табакокурением отмечается его снижение. Например, ИФМ у беременных с табакокурением в III триместре беременности составил 1,22 у.е. при интерквартильных [0,86; 1,52] и интерперцентильных [0,58; 2,0] размахах. В группах контроля и сравнения исследуемый показатель в III триместре составил 1,61 и 1,55 у.е. соответственно. Интерквартильные и интерперцентильные размахи в изучаемых группах были выше, составив [[1,21; 1,93] [0,70; 2,49]] и [[1,14; 1,96] [0,76; 2,83]] соответственно.

На втором этапе обработки ЛДФ-граммы подвергались вейвлет-преобразованию для оценки активных и пассивных факторов влияния на микроциркуляцию.

В результате проведенного исследования было доказано, что у беременных на фоне табакокурения с увеличением срока беременности отмечалось снижение значения не только основных показателей микроциркуляции, но и всех амплитуд колебаний регуляторных ритмов кровотока.

Таким образом, по мере увеличения срока беременности отмечались признаки негативного угнетающего воздействия курения на состояние микроциркуляции фетоплацентарного комплекса.

Полученные результаты позволяют выявлять гемодинамические нарушения микроциркуляции еще на этапе доклинических проявлений, определять своевременные лечебно-профилактические мероприятия и дальнейшую акушерскую тактику.

На основании одного из основных показателей микроциркуляции методом бинарной логистической регрессии был разработан способ прогнозирования СЗРП (Патент на изобретение № 2626316 от 21.04.2017, заявка № 2016117077 от 28.04.2016).

Применив в исследовании структурный анализ фаций и оптических ячеек БЖ, именно методы клиновидной и краевой дегидратации, мы выявили процессы, отражающие дезорганизацию как на системном уровне (патологи-

ческие типы фаций), так и в плаценте (разнообразный спектр аномальных структур).

Так, в I триместре беременности патологические типы фаций (иррадиальный и циркулярный) наблюдались в 6 раз чаще, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью, и почти в 4 раза чаще в III триместре.

Установлено, что в СПК рожениц с табакокурением патологические типы фаций наблюдались в 71,4 % случаев, что в 6 раз чаще, чем в группе контроля. Кроме того, в ПК новорожденных от матерей с табакокурением также в 3 раза чаще регистрировались патологические типы фаций.

Аномальные структуры (языковые и гребешковые структуры, серповидные включения, жгутовые блоки, трещины-закрутки, штриховые и трехлучевые трещины) чаще определялись у беременных (рожениц) с табакокурением. Степень выраженности активности патологического процесса зависела от срока беременности (чем больше срок беременности, тем активнее процесс).

В ходе работы установлено, что жгутовые блоки, являясь маркером гипоксии, преобладали в фациях СПК беременных с табакокурением во всех трех триместрах, с существенным нарастанием в III триместре – с 23 (65,7 %) до 30 (85,7 %) наблюдений ( $p < 0,01$ ). В СПК рожениц данные структуры встречались в 20 (57,1 %) случаях, в ПК новорожденных – в 28 (80,0 %) наблюдениях.

При исследовании оптических ячеек СПК беременных (рожениц) с табакокурением и ПК новорожденных от матерей с табакокурением были обнаружены все виды патологических текстур: пластинчатые, волокнистые, параллельные. Например, маркер гипоксии – волокнистые текстуры – во всех трех триместрах беременности в 2 раза чаще встречался у беременных и рожениц с табакокурением. В ПК новорожденных от матерей с табакокурением данный маркер наблюдался в 32 (91,4 %) случаях, что в 1,7 раза чаще контрольной группы.

Маркер гиперплазии и пролиферации – параллельные текстуры в СПК беременных с табакокурением – выявлялись в 6 раз чаще по сравнению с пациентками группы контроля. Кроме того, параллельные текстуры наблюдались у рожениц с табакокурением в 3 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы. В ПК новорожденных от матерей с табакокурением в отличие от новорожденных от матерей с физиологически протекающей беременностью, данные текстуры преобладали в 3,8 раза.

Однако нельзя оставить без внимания тот факт, что маркер гиперплазии и пролиферации в ПК новорожденных от матерей с табакокурением почти в 3 раза чаще встречался в СПК рожениц – курильщиц.

Отмечено, что пластинчатые текстуры в 2,5 раза чаще встречались в ПК новорожденных от матерей с табакокурением, чем в СПК.

На основании показателей микроциркуляции, полученных методом ЛДФ, и аномальных элементов фаций СПК беременных, выявленных методом клиновидной дегидратации, был разработан новый подход к прогнозированию нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса в I триместре беременности (Патент на изобретение № 2620543 от 22.12.2016, заявка № 2015150376 от 24.11.2015).

Важной практической особенностью предлагаемого подхода является возможность одновременного проведения биохимических методов исследования и структурного анализа БЖ, что повышает диагностическую ценность метода.

В качестве биохимического маркера был выбран HIF-2 $\alpha$ , который определяется в эндотелии сосудов, при его повреждении отмечается увеличение исследуемого фактора.

При оценке HIF-2 $\alpha$  в СПК рожениц проспективных групп установлено отсутствие статистических различий между ними ( $p > 0,05$ ).

В сыворотке ПК, наоборот, у пациенток с табакокурением было выявлено достоверно значимое увеличение уровня маркера HIF-2 $\alpha$  по сравнению с пациентками групп контроля и сравнения ( $p < 0,05$ ). Уровень HIF-2 $\alpha$  более

0,04 нг/мл в сыворотке ПК является прогностически неблагоприятным, что свидетельствует о ЭД сосудов фетоплацентарного комплекса, и о гипоксии, перенесенной новорожденным.

На основании полученных результатов был предложен новый способ диагностики гипоксического поражения ЦНС у новорожденных от матерей с табакокурением (Патент на изобретение № 2618439 от 14.02.2017, заявка № 2016116383 от 26.04.2016).

При гистологическом исследовании плаценты у курящих родильниц патологические изменения были выявлены в 30 (85,7 %) случаях ( $p < 0,01$ ). При этом отмечалось сочетание различных морфологических изменений, которые на фоне табакокурения более выражены, что свидетельствовало о более раннем возникновении и прогрессировании ПН.

Таким образом, в ходе выполненной работы были изучены основные показатели микроциркуляции и амплитудно-частотный спектр, особенности структуропостроения фаций и оптических ячеек БЖ, проанализирован уровень HIF-2 $\alpha$  у пациенток проспективных групп. Кроме того, в работе проведен корреляционный анализ между полученными показателями.

Осуществленное исследование позволило разработать комплекс обследований для беременных, с помощью которого стало возможным атравматично и с минимальными материальными затратами своевременно диагностировать нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса, в том числе у беременных на фоне табакокурения. Помимо широко используемых диагностических методов, предложено применение ЛДФ, исследование СПК и ПК с помощью технологии «Литос-система», определения в них уровня HIF2 $\alpha$ .

Таким образом, курящие пациентки должны быть отнесены в группу перинатальных потерь.

Использование предложенного диагностического подхода (наряду с традиционными – ДПМ, КТГ), позволит повысить диагностическую ценность в обследовании беременных, новорожденных. Возможность использо-

вания ЛДФ в конце I триместра беременности позволяет осуществлять мониторинг за состоянием фетоплацентарного комплекса и прогнозировать развитие осложнений беременности (СЗРП, угроза преждевременных родов) на основании разработанной математической модели. Оценка HIF2 $\alpha$  позволяет своевременно проводить адекватную терапию детям, рожденным матерями – курильщицами.

## ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа отмечается увеличение удельного веса курящих беременных и рожениц, родоразрешенных в областном перинатальном центре ГБУЗ АО АМОКБ с 4,2 до 5,2 % ( $p < 0,05$ ), при этом выявлена тенденция к росту курения у пациенток моложе 20 лет, повторно-родящих, не работающих и проживающих в сельской местности ( $p < 0,05$ ).

2. Беременность на фоне курения осложнялась перманентной угрозой прерывания и в 6 раз чаще завершалась преждевременными родами ( $r = 0,66$ ;  $\chi^2 = 9,490$ ;  $p < 0,01$ ); по данным КТГ и ДПМ в 5 раз чаще регистрировались признаки гипоксического состояния плода ( $\chi^2 = 15,806$ ;  $p < 0,01$ ); у детей, рожденных от матерей с табакокурением, гипоксическое поражение ЦНС ( $\chi^2 = 20,559$ ;  $p < 0,01$ ), синдром задержки развития плода ( $\chi^2 = 11,983$ ;  $p < 0,01$ ) и врожденные пороки развития ( $\chi^2 = 12,727$ ;  $p < 0,01$ ) регистрировались в 4,6–6,5–6 раз чаще по сравнению с группой контроля.

3. Лазерная доплеровская флоуметрия позволила диагностировать спастический гемодинамический тип нарушения микроциркуляции плацентарного комплекса, что проявлялось в снижении основных показателей микроциркуляции (M, СКО, Kv, ИФМ), ( $p < 0,05$ ). Вейвлет-анализом амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм установлено снижение активных (вазоконстрикторных) и пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции кровотока в системе микроциркуляции.

4. У беременных с табакокурением во всех триместрах беременности преобладают патологические типы фаций сыворотки крови (иррадиальный, циркулярный), маркеры некробиоза (45,7 %), гипоксических и ишемических процессов (85,7 %), ангиоспазма (42,9 %), снижения эластичности сосудов (54,3 %), застойных явлений (57,1 %) и воспаления (62,9 %). В аналитической ячейке выявлены маркеры пролиферации (54,3%), деструкции (60 %) и гипоксии (71,4%) ( $p < 0,05$ ).

5. Фации сыворотки пуповинной крови детей, рожденных от матерей с табакокурением представлены иррадиальным типом и маркерами воспаления

(80,0 %), ангиоспазма (48,6 %), снижения эластичности сосудов (80,0 %), глубоких метаболических нарушений микроциркуляции (94,3 %), гипоксических и ишемических процессах (80,0 %) в маточно – плацентарном кровотоке. В аналитической ячейке пуповинной крови новорожденных отмечалось преобладание маркеров пролиферации (65,7%), деструкции (60 %) и гипоксии (91,4%)

6. Показатель гипоксия-индуцированный фактор HIF-2 $\alpha$  в сыворотке пуповинной крови детей, рожденных от матерей с табакокурением, свидетельствует о поражении эндотелия сосудов плацентарного комплекса, гипоксии, перенесенной новорожденным, и фактором поражения его ЦНС. Показатель корреляции между HIF-2 $\alpha$  и данными ДПМ составил:  $r = 0,77$ ;  $p < 0,01$ .

7. На основе интегральной оценки показателей микроциркуляции для беременных с табакокурением разработана математическая модель прогнозирования синдрома задержки развития плода. Эта модель обладает высокой чувствительностью и эффективностью ( $\chi^2 = 4,629$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,05$ ). Диагностическая чувствительность составила 95 %, эффективность теста – 79,0 %.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В образовательных, лечебно – профилактических учреждениях, необходимо проведение мероприятий по гигиеническому просвещению о вреде курения, особенно во время беременности (стенды, памятки, лекции, адреса центров, оказывающих помощь при отказе о курения).
2. Курящие беременные составляют группу высокого риска по развитию плацентарной недостаточности и перинатальной патологии и должны быть взяты на учёт в ранние сроки беременности для углубленного диспансерного обследования.
3. Контроль за состоянием фетоплацентарной системы у беременных с табакокурением помимо ультразвукового исследования, доплерометрии, кардиотокографии должен включать лазерную доплеровскую флоуметрию и оценку структурных особенностей фаций, аналитических ячеек сыворотки периферической крови методами клиновидной и краевой дегидратации.
4. Лазерную доплеровскую флоуметрию и определение основных показателей микроциркуляции проводят в каждом триместре беременности в скрининговые сроки: 11-14, 18-22, 30-34 недели беременности, что позволит выявить спастический гемодинамический тип нарушения фетоплацентарного комплекса.
5. Лазерную доплеровскую флоуметрию проводят в условиях физиологического покоя, лежа на спине, электроды располагают на передней брюшной стенке (проекция дна матки с учётом срока беременности). Длительность исследования кровотока 10 мин. На втором этапе проводится компьютерная обработка ЛДФ – граммы для определения основных показателей микроциркуляции и анализа амплитудно – частотного спектра колебаний перфузий.
6. При диспансерном наблюдении беременных с табакокурением на основании показателей базального кровотока возможно прогнозирование синдрома задержки развития плода по разработанной математической модели:



$$R = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где  $R$  – коэффициент прогноза синдрома задержки развития плода;

$e$  – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72;

$z$  – степень обратного логарифма рассчитывают по формуле:

$$z = b_1 \cdot x_1 + a,$$

$b_1$  – коэффициент регрессии, расчёт которого является задачей бинарной логистической регрессии, который при синдроме задержки развития плода равен 5,121;

$x_1$  — значение независимой переменной, а именно параметра, характеризующего временную изменчивость перфузии;

$a$  — константа, которая при синдроме задержки развития плода равна -4,477;

При обнаружении значения  $R > 0,5$  риск развития события считают повышенным (более 50 %).

7. У детей, рождённых от матерей с табакокурением, целесообразно проведение комплексного обследования: определение уровня гипоксия - индуцируемого фактора  $2\alpha$  (HIF2 $\alpha$ ) в пуповинной крови и оценку фаций сыворотки пуповинной крови.

8. Забор пуповинной крови осуществляют после родов в количестве 2 мл для иммуноферментного и структурного анализов. Показатель HIF2 $\alpha$  0,04 нг/мл и более, а также иррадиальный тип фаций, аномальные включения (языковые структуры, жгутовые и штриховые трещины, дихотомии), выявленные методом клиновидной дегидратации, указывают на перенесённую ребёнком гипоксию и высокую вероятность осложнённого течения раннего неонатального периода.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия.  
АЧС – амплитудно-частотный спектр.  
БЖ – биологическая жидкость.  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения.  
ВПР – врожденные пороки развития.  
ДПМ – доплерометрия.  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких.  
ИМТ – индекс массы тела.  
ИФА – иммуноферментный анализ.  
ИФМ – индекс флаксмоций.  
КТГ – кардиотокография.  
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия.  
М – показатель микроциркуляции.  
МАРС – малые аномалии развития сердца.  
МТ – миогенный тонус.  
НТ – нейрогенный тонус.  
ОДА – опорно-двигательный аппарат.  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с.  
М – показатель микроциркуляции.  
ПК – пуповинная кровь.  
ПН – плацентарная недостаточность.  
ППТ – площадь поверхности тела.  
ПС – перинатальная смертность.  
ПШ – показатель шунтирования.  
СЗРП – синдром задержки развития плода.  
СКО – среднее квадратическое отклонение, флакс.  
СПК – сыворотка периферической крови.  
ССС – сердечно-сосудистая система.  
УГИ – урогенитальная инфекция.  
УЗИ – ультразвуковое исследование.  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.  
ЦНС – центральная нервная система.  
ЧЛО – челюстно-лицевая область.  
ЭД – эндотелиальная дисфункция.  
ЭИ – эндогенная интоксикация.  
ЭС – эндотелий сосудов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авакимян, А. А. Оценка влияния веноotonиков при компенсации маточно-плодово-плацентарного кровотока в III триместре беременности на исходы для новорожденного [Текст] / А. А. Авакимян // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России (г. Москва, 30 сентября – 02 октября 2008 г.) / гл. ред. Г. Т. Сухих, ред. : В. Н. Серов, И. А. Аполихина. – М. : МЕДИ Экспо, 2008. – С. 6–7.
2. Аржанова, О. Н. Плацентарная недостаточность : диагностика и лечение [Текст] : учебное пособие / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыка, Т. Г. Ковалева. – Нижний Новгород : ООО «Издательство Н-Л», 2007. – 28 с.
3. Артюх, Ю. А. Пути коррекции терапии плацентарной недостаточности с применением немедикаментозных методов [Текст] / Ю. А. Артюх // Мать и дитя : мат-лы IX Всероссийского научного форума (г. Москва, 2–5 октября 2007 г.) / сост. П. Р. Абакарова, под ред. : Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская. – М. : МЕДИ Экспо, 2007. – С. 15–16.
4. Архипова, М. П. Репродуктивный потенциал России : статистика, проблемы, перспективы улучшения [Текст] / М. П. Архипова, М. Б. Хамошина, А. И. Чотчаева и Э. Ш. Пуршаева, Н. В. Личак, Т. Н. Зулумян // Doctor.Ru : научно-практический журнал. – 2013. – № 1 (79). – С. 70–74.
5. Асфандияров, Ф. Р. Микроциркуляторное русло почек при опухолях почек по данным лазерной доплеровской флоуметрии и морфологического исследования [Текст] / Ф. Р. Асфандияров // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3. – С. 11–15.
6. Ахминеева, А. Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук / А. Х. Ахминеева. – Астрахань, 2015. – 319 с.
7. Баранов, В. В. Блеск и нищета метода лазерной доплеровской флоуметрии в исследованиях микроциркуляции [Электронный ресурс] / В.

В. Баранов. – Режим доступа : <http://docplayer.ru/38163038-Nishcheta-metoda-lazernoy-dopplerovskoy-floumetrii-v-issledovaniyah-mikrocirkulyacii.html>, свободный. – Дата обращения : 07.04.2017.

8. Бархатов, И. В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / И. В. Бархатов // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 21–27.

9. Бессолова, Н. А. Медико-социальные аспекты беременности и родов у женщин с никотиновой интоксикацией [Текст] / Н. А. Бессолова, Л. Г. Киселева, А. Г. Соловьев // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 46–49.

10. Бессолова, Н. А. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с никотиновой зависимостью [Текст] / Н. А. Бессолова // Бюллетень СГМУ. – 2008. – № 1. – С. 96–97.

11. Борисенко, Л. В. Иммунологические аспекты влияния табакокурения на организм женщин [Текст] / Л. В. Борисенко, Н. А. Штаркова // Вестник РУДН. – 2002. – № 2. – С. 100–104.

12. Бочков, Н. П. Влияние психоактивных веществ на развитие эмбриона и плода [Текст] : обзор литературы / Н. П. Бочков, В. Б. Васечкин // Наркология. – 2004. – № 2. – С. 23–30.

13. Бочкова, Л. Г. Табачный синдром новорожденного [Текст] / Л. Г. Бочкова, М. В. Ершова, А. И. Поповский // Саратовский научный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 64–67.

14. Бурова, Е. В. Перспективы применения внутритканевого электрофореза в лечении острого воспаления придатков матки [Текст] / Е. В. Бурова, С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, А. В. Буров, Г. М. Кудрицкая // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 173.

15. Вознесенская, Н. В. Особенности морфологической картины цервикальной слизи у здоровых женщин [Текст] / Н. В. Вознесенская, И. В. Кожемятова // Мать и дитя : мат-лы VIII Всероссийского форума (г. Москва, 3–6 октября 2006 г.) / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : МЕДИ Экспо, 2006. – С. 345–346.

16. Воронина, Л. П. Дисфункция сосудистого эндотелия и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой [Текст] / Л. П. Воронина, Н. Б. Гринберг, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 44–47.

17. Гайдарова, А. Х. Оценка эффективности различных физических факторов в качестве монотерапии хронического эндометрита [Текст] / А. Х. Гайдарова // Репродуктивный потенциал России : версии и контраверсии : тезисы VII Общероссийского научно-практического семинара (г. Сочи, 6–9 сентября 2014 г.). / отв. ред. : Т. Рыжова, Т. Добрецова; вып. ред. Ч. Даянова, Н. Левкина. – М. : Изд-во журнала Status Praesens, 2014. – С. 126.

18. Гасанова, С. Р. Роль фетоплацентарной недостаточности в развитии гестоза [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Р. Гасанова. – М., 2011. – 25 с.

19. Гармаза, Ю. М. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных [Текст] / Ю. М. Гармаза, Н. М. Козлова, М. В. Артюшевская, В. А. Петрович, А. В. Сапотницкий, Г. А. Шишко, Е. И. Слобожанина // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 71–76.

20. Горбунов, Н. В. Анализ ионофоретических проб в оценке микрососудистой реактивности у курящих студентов-медиков [Текст] / Н. В. Горбунов, О. С. Полунина, А. Г. Сердюков, Л. П. Воронина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 60–63.

21. Гродницкая, Е. Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложнений беременности [Текст] / Е. Э. Гродницкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 20–22.

22. Завьялов, В. М. Морфология сыворотки крови в диагностике и оценке эффективности лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. М. Завьялов. – М., 2005. – 24 с.

23. Зарудская, О. М. Изучение клинического значения наследственных тромбофилий при хронической плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. М. Зарудская. – Белгород, 2013. – 19 с.

24. Зоева, А. Р. Клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей при аномальных маточных кровотечениях у пациенток с хроническим эндометритом : дис. ... канд. мед. наук / А. Р. Зоева. – Волгоград, 2016. – 147 с.

25. Дикарева, Л. В. Гиперпластические процессы матки : клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Дикарева. – Волгоград, 2009. – 33 с.

26. Дикарева, Л. В. Пат. 2290639 Рос. Федерация, МПК G 01 №33/48. Способ оценки состояния эндометрия при новообразованиях женских гениталий [Текст] / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова, Д. Л. Оводенко; заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. – № 2005124067/14; заявл. 28.07.2005; опубл. 27.12.2006.

27. Дикарева, Л. В. Диагностическая ценность исследования морфологии менструальных выделений в гинекологической практике [Текст] / Л. В. Дикарева, А. К. Аюпова, А. Р. Абжалилова, Ю. Ю. Уханова, Т. С. Джальмухамбетов // Репродуктивный потенциал России : версии и контрверсии : тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара (г. Сочи, 7–10 сентября 2013 г.). – М. : Изд-во журнала Status Praesens, 2013. – С. 24–25.

28. Каспарова, А. Э. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска [Текст] / А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина, Л. А. Сус, Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева // Лечащий врач. – 2011. – № 11. – С. 8–12.

29. Каширская, Е. И. Влияние психоактивных веществ на развитие и здоровье детей [Текст] / Е. И. Каширская, А. А. Джумагазиев. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2012. – 249 с.

30. Каширская, Е. И. Клинико-биохимическая оценка и прогнозирование состояния здоровья детей, развивавшихся под воздействием психоактивных веществ [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. И. Каширская. – Астрахань, 2010. – 49 с.
31. Кириллова, К. А. Лазерная доплеровская флоуметрия как новый способ исследования кожной микроциркуляции в околоушной области у больных с аномалиями и деформациями наружного уха [Текст] / К. А. Кириллова // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 157–160.
32. Киселева, Л. Г. Медико-социальные аспекты беременности и родов у женщин с никотиновой зависимостью [Текст] / Л. Г. Киселева, А. Г. Соловьев, Н. А. Бессолова // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 46–49.
33. Козлов, В. И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови [Текст] : методическое пособие / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. – М. : Российский университет дружбы народов ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с.
34. Козлов, П. В. Профилактика перинатальной патологии при синдроме задержки развития недоношенного плода [Текст] / П. В. Козлов, Н. Ю. Иванников, И. И. Багаева // Трудный пациент. – 2010. – № 2. – С. 15–17.
35. Копылова, Ю. В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Копылова. – М., 2014. – 133 с.
36. Кораблина, Н. А. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови у беременных высокого риска развития гестоза [Текст] / Н. А. Кораблина, М. А. Еремина, В. В. Парейшвили // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 6. – С. 262–267.
37. Котикова, И. В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / И. В. Котикова. – М., 2010. – 127 с.
38. Краевой, С. А. Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли [Текст] / С. А. Краевой, Н. А. Колтовой. – М. : МИС-РТ, 2013. –

Кн. 1 : Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли (угловая дегидратация). – 248 с.

39. Краснопольский, В. И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц [Текст] / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87–95.

40. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М. : ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.

41. Крымшокалова, З. С. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии задержки роста плода [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед наук / З. С. Крымшокалова. – Ростов-н/Д., 2009. – 31 с.

42. Кузина, О. А. Об актуальности пассивного курения при беременности [Текст] / О. А. Кузина, Г. В. Василевская, М. Е. Авдеева // Интерактивная наука. – 2016. – № 1. – С. 42–43.

43. Кузнецова, Т. В. Особенности морфологической картины биологических жидкостей при плацентарной недостаточности различного генеза [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Кузнецова. – М., 2003. – 154 с.

44. Кулинич, С. И. Метод клиновидной дегидратации сыворотки крови в оценке степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза [Текст] / С. И. Кулинич, К. А. Деменьев // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 260–262.

45. Лапеко, С. В. Показатели микроциркуляции крови у новорожденных [Текст] / С. В. Лапеко, М. В. Штепо, Л. А. Бахмутова // Высокотехнологические и инновационные методы диагностики и лечения в практику здравоохранения : мат-лы межрегиональной с международным участием научно-практической конференции, посвященной 95-летию Астраханской государственной медицинской академии (г. Астрахань, 21–23 ноября 2013 г.). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2013. – Т. 43. – С. 223–225.



46. Лебедева, О. В. Заболеваемость детей на первом году жизни, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [Текст] / О. В. Лебедева, Э. З. Полянина, Н. И. Черемина // Современные тенденции развития науки и технологий : сборник научных трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции по всем отраслям научного знания (г. Белгород, 30 ноября 2015 г.) : в 10 ч. / под ред. Е. П. Ткачевой. – Белгород : ИП Ткачева Е.П., 2015. – № 8, часть III. С. 104–107.

47. Лебедева, О. В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении : факторы риска и пути снижения [Электронный ресурс] / О. В. Лебедева // Вестник новых медицинских технологий : электронное издание. – 2015. – Т. 9, № 2. – Режим доступа : <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5124.pdf>, свободный. – Дата обращения : 5.05.2015.

48. Лукьянова, Е. В. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности [Текст] / Е. В. Лукьянова, И. Н. Волощук, А. Д. Липман, А. И. Михайлова, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 5–8.

49. Макаров, О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии [Текст] / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35–42.

50. Макаренко, М. В. Роль плацентарных белков в ранней диагностике и определении степени тяжести развития синдрома задержки развития плода [Текст] / М. В. Макаренко // Научные ведомости. Серия : Медицина. Фармация. – 2014. – № 18. – Вып. 27. – С. 64–67.

51. Максимов, С. А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине [Текст] / С. А. Максимов // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 80–85.

52. Небиеридзе, Д. В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии [Текст] / Д. В. Небиеридзе // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 127–131.

53. Никифоровский, Н. К. Курение как фактор риска фетоплацентарной недостаточности [Текст] / Н. К. Никифоровский, В. Н. Покусаева, И. В. Котикова, А. А. Пунин // АГ-инфо. – 2009. – № 1. – С. 41–44.

54. Никулина, Л. П. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке периферической микроциркуляции у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой [Текст] / Л. П. Никулина, Х. М. Галимзянов, Н. И. Рассказов, Т. Е. Аршба // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 76–79.

55. Полунина, Е. А. Клинико-диагностическое значение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия и уровня натрийуретического пептида типа С при бронхиальной астме [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Полунина. – Астрахань, 2011. – 149 с.

56. Полянина, Э. З. Особенности течения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей с сопутствующими токсико-метаболическими поражениями центральной нервной системы [Текст] / Э. З. Полянина, О. Н. Кузьмина, Е. Л. Трамбицкая // Проблемы и перспективы развития науки в России : сборник статей Международной научно-практической конференции (г. Киров, 05 июня 2016 г.) : в 3 ч. / отв. ред. А. А. Сукиасян. – Уфа : Изд-во ООО «Аэтерна», 2016. – Ч. 1. – С. 155–163.

57. Попова, А. А. Оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у молодых пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / А. А. Попова, С. Д. Маянская, А. Р. Антонов // Российский семейный врач. – 2006. – № 1. – С. 31–32.

58. Проданова, Е. В. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью [Текст] / Е. В. Проданова, И. Е. Рогожина, М. Л. Чехонацкая, Л. А. Гришаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 79–82.

59. Оразмурадов, А. А. Влияние алкоголизма и табакокурения на течение беременности и перинатальный исход родов [Текст] / А. А. Оразмурадов, В. Е. Радзинский, П. П. Огурцов, С. Д. Семятов, Н. В. Кузьмина, А. И. Сашенко // Наркология. – 2007. – № 11. – С. 60–62.

60. Оразмурадов, А. А. Влияние табакокурения на течение беременности и родов [Текст] / А. А. Оразмурадов, А. А. Лукаев, Е. А. Шишкин // Репродуктивный потенциал России : версии и контрверсии : тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара (г. Сочи, 7–10 сентября 2013 г.). – М. : Изд-во журнала Status Praesens, 2013. – С. 52.
61. Ордиянц, И. М. Морфологическая картина биологических жидкостей организма при осложненном течении беременности ранних сроков [Текст] / И. М. Ордиянц, М. Ю. Трайкова // Вестник РУДН. Серия : Медицина. Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 49–52.
62. Радзинский, В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности [Текст] / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
63. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
64. Савельева, Г. М. Интранатальная охрана здоровья плода [Текст] / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, П. А. Клименко // Достижения и перспективы. Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 3–7.
65. Савельева, Г. М. Материнская смертность и пути ее снижения [Текст] / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 11–15.
66. Саргсян, О. Д. Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / О. Д. Саргсян. – Ростов-н/Д., 2014. – 158 с.
67. Семенова, Т. В. Состояние фолатного обмена при и оценка других клинко-лабораторных факторов риска акушерских осложнений при табакокурении [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Семенова. – СПб., 2015. – 141 с.

68. Сергеев, А. И. Сравнительная характеристика лабораторно-клинических показателей и морфологической картины фации сыворотки крови в динамике гестоза (диагностическое и прогностическое значение) [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / А. И. Сергеев. – М., 2004. – 98 с.
69. Сергеева, В. А. Синдром фетального воспалительного ответа [Текст] / В. А. Сергеева // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 62–70.
70. Серебровская, Т. В. Новая стратегия в лечении болезней : гипоксия индуцибельный фактор [Текст] / Т. В. Серебровская // Вестник международной академии наук (русская секция). – 2006. – № 1. – С. 29–31.
71. Серов, В. Н. Плацентарная недостаточность [Текст] / В. Н. Серов // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 17–20.
72. Сидельникова, В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии [Текст] / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
73. Синицкий, В. В. Особенности детоксикационных систем организма при физиологически протекающей беременности в условиях никотиновой интоксикации : дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2009. – 114 с.
74. Скобенников, А. Ю. Диагностические критерии различных патологических состояний картины фации сыворотки крови у беременных с генитальной герпетической инфекцией [Текст] / А. Ю. Скобенников, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова, А. И. Сергеев // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 62–65.
75. Снопков, В. Н. Прогноз развития нарушений периода ранней неонатальной адаптации у детей от матерей с табакозависимостью [Текст] / В. Н. Снопков, В. А. Мишустин, Г. И. Кислюк // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 22, № 11–1 (154). – С. 195–198.
76. Соколов, Д. И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты [Текст] / Д. И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 3. – С. 129–133.

77. Стрижаков, А. Н. Синдром задержки роста плода [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : Геотар-Медиа, 2012. – 120 с.
78. Стрижаков, А. Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 5–15.
79. Сувернева, А. А. К вопросу об интранатальной гибели плода [Текст] / А. А. Сувернева, А. А. Буткеева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 135–137.
80. Сухих, Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии [Текст] / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
81. Тихоненко, И. В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Тихоненко. – Минск, 2014. – 26 с.
82. Тишкова, О. Г. Клинико-диагностическое и прогностическое значение биологических жидкостей при неразвивающейся беременности : дис. ... канд. мед. наук / О. Г. Тишкова. – Волгоград, 2014. – 145 с.
83. Тришкин, А. Г. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности [Текст] / А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук, Л. Б. Николаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 83–86.
84. Трубникова, Л. И. Критерии структур биологических жидкостей при плацентарной недостаточности [Текст] / Л. И. Трубникова, С. Н. Шатохина, Т. В. Кузнецова // Мать и дитя : мат-лы III Российского форума (22–26 октября 2001 г.) / гл. ред. В. И. Кулаков, ред. В. Н. Серов. – М. : МЕДИ Экспо, 2001. – С. 228–229.
85. Трубникова, Л. И. Особенности липидного обмена и кристаллографических показателей биологических жидкостей при сахарном диабете у

беременных [Текст] / Л. И. Трубникова, М. Л. Алюотова, Т. В. Кузнецова, В. Д. Таджиева // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 14–18.

86. Трубникова, Л. И. Структурные компоненты биологических жидкостей у беременных с гестозом [Текст] / Л. И. Трубникова, С. Н. Шатохина, Т. В. Кузнецова, Ф. А. Измайлова, В. Д. Таджиева // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 35–39.

87. Уханова, Ю. Ю. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров биологических жидкостей в оценке риска пролиферации миомы матки : дис. ... канд. мед. наук / Ю. Ю. Уханова – Казань, 2016. – 146 с.

88. Харькова, О. А. Клинико-психологические и социальные характеристики беременных женщин с никотиновой зависимостью [Текст] : дис. ... канд. психол. наук / О. А. Харькова. – СПб., 2010. – 157 с.

89. Фаткуллин, И. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке динамики микроциркуляции при отеках беременных [Текст] И. В. Фаткуллин, Л. В. Орлов, Р. И. Габидуллина // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 4. – С. 289–292.

90. Филиппов, О. С. Плацентарная недостаточность [Текст] / О. С. Филиппов. – М. : МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.

91. Чермных, С. В. Морфологическая структура сыворотки крови в диагностике и оценке эффективности лечения акушерских осложнений / С. В. Чермных // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 3–10.

92. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека [Текст] / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.

93. Шабалин, В. Н. Принципы аутоволновой самоорганизации биологических жидкостей [Текст] / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – № 3. – С. 45–49.

94. Шабалов, П. Н. Основы перинатологии [Текст] / П. Н. Шабалов, Ю. В. Цвелев. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с.

95. Шатохина, С. Н. Атлас структур неклочных тканей человека в норме и патологии [Текст] / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин. – М.; Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2011. – 208 с.

96. Шатохина, С. Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (Литос-система) Медицинская технология [Текст] / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин. – М. : Хризостом, 2009. – 80 с.

97. Шварев, Е. Г. Метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей – новый способ диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза [Текст] / Е. Г. Шварев, Л. В. Дикарева, Ю. С. Засуха, А. К. Аюпова // Актуальные вопросы современной медицины : труды АГМА (посвящено 90-летию АГМА). – 2008. – Т. 37, № 61. – С. 108–109.

98. Шварев, Е. Г. Морфоструктурные и биохимические особенности биологических жидкостей больных опухолями яичников [Текст] / Е. Г. Шварев, Д. Л. Оводенко, Л. В. Дикарева, О. Е. Зайцева // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 155–159.

99. Яковенко, Ю. А. Рецензия на статью В. В. Баранова «Блеск и нищета метода лазерной доплеровской флоуметрии в исследованиях микроциркуляции» [Электронный ресурс] / Ю. А. Яковенко. – Режим доступа : <http://docplayer.ru/56530521-Recenziya-na-statyu-v-v-baranova-ble-sk-i-nishcheta-metoda-lazernoy-dopplerovskoy-floumetrii-v-issledovaniyah-mikrocirkulyacii.html>, свободный. – Дата обращения : 17.04.2017.

100. Ali, K. Z. Effects of Radix et Rhizoma Rhodiolae Kirilowii on expressions of von Willebrand [Text] / K. Z. Ali, G. J. Burton, M. E. Khalid, R. Moosa // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – 144 Suppl 1. – P. 128–133.

101. Amato, N. A. Placental insufficiency and intrauterine growth retardation [Text] / N. A. Amato, G. Maruotti, G. Scillitani // Minerva Ginecol. – 2007. – Vol. 59 (№ 4). – P. 357–367.

102. Antonucci, R. Intrauterine smoke exposure : a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? [Text] / R. Antonucci, P. Contu, A. Porcella, C. Atzeni, S. Chiappe // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32 (№ 3). – P. 272–277.

103. Asano, N. Expression profiles of zinc transporters in rodent placental models [Text] / N. Asano, M. Kondoh, C. Ebihara, M. Fujii, T. Nakanishi, M. J. Soares // *Toxicol. Letters.* – 2004. – Vol. 154 (№ 1–2). – P. 45–53.

104. Bonnie, R. J. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy : Genome-wide Consortium Meta-analysis [Electronic resource] / R. J. Bonnie et al. // *American Journal of Human Genetics.* – 2016. – Vol. 98 (4). – P. 680–696. – Available at : [http://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(16\)00070-7](http://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(16)00070-7), free. – Accessed : 07.04.2017.

105. Burton, G. I. Regulation of vascular growth and function in the human placenta [Text] / G. I. Burton, D. S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // *Reproduction.* – 2009. – Vol. 138 (№ 6). – P. 895–902.

106. Chaves, M. A. F. Oxidative process in erythrocytes of individuals with hemoglobin [Text] / M. A. F. Chaves, M. S. S. Leonart, A. J. Nascimento // *Hematology.* – 2008. – Vol. 13. – P. 187–192.

107. Chen, H. Cigarette smoking and brain regulation of energy homeostasis [Text] / H. Chen, S. Saad, S. L. Sandow // *Front Pharmacol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 147.

108. DiFranza, J. R. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use [Text] / J. R. DiFranza, J. A. Savageau, K. Fletcher, J. O'Loughlin, L. Pbert, J. K. Ockene, A. D. McNeill, J. Hazelton, K. Friedman, G. Dussault, C. Wood, R. J. Wellman // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2007. – Vol. 161 (№ 7). – P. 704–710.

109. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known [Text] / D. DuBois, E. F. DuBois // *Arch. Int. Med.* – 1916. – № 17. – P. 863–871.

110. Ebert, L. M. Why do women continue to smoke in pregnancy [Text] / L. M. Ebert, K. Fahy // *Women Birth.* – 2007. – Vol. 20 (№ 4). – P. 161–168.



111. England, L. Smoking and risk of preeclampsia : a systematic review [Text] / L. England, J. Zhang // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1 (№ 12). – P. 2471–2483.
112. Fedele, A. O. Regulation of Gene Expression by the Hypoxia Inducible Factors [Text] / A. O. Fedele, L. W. Murray, D. J. Peet // *Molecular Interventions.* – 2002. – Vol. 2. – P. 229–243.
113. Forbes, K. Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth [Text] / K. Forbes // *Journal of Endocrinology.* – 2010. – Vol. 207. – P. 1–16.
114. Guerra, A. Low birth weight and cardiovascular risk factors at school age [Text] / A. Guerra, C. Rego, C. Vasconcelos, D. Silva, E. Castro, M. J. Guimaraes // *Rev. Port. Cardiol.* – 2004. – Vol. 23 (№ 3). – P. 325–239.
115. Hayashi, K. Smoking During Pregnancy Increases Risks of Various Obstetric Complications : A Case-Cohort Study of the Japan Perinatal Registry Network Database [Text] / K. Hayashi, Y. Matsuda, Y. Kawamichi // *J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 21 (№ 1). – P. 61–66.
116. Ishihara, O. M. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in preeclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy [Text] / O. M. Ishihara, H. Osawa, K. Kobayashi, S. Takeda, B. Vessby, S. Basu // *Free Radic. Res.* – 2004. – Vol. 38. – P. 913–918.
117. Jaakkola, J. J. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma [Text] / J. J. Jaakkola, M. Gissler // *Am. J. Public. Health.* – 2004. – Vol. 94 (№ 1). – P. 136–140.
118. Kallen, K. Multiple malformations and maternal smoking [Text] / K. Kallen // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 14 (№ 3). – P. 227–233.
119. Krick, S. Role of HIF1{alpha} in hypoxia induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells [Text] / S. Krick, B. G. Eul, J. Hanze, R. Savai, F. Grimminger, W. Seeger, F. Rose // *Am. J. Respir Cell Mol Biol.* – 2005. – № 4. – P. 215–223.

120. Lando, D. Oxygendependent regulation of hypoxiainducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation [Text] / D. Lando, J. J. Gorman, M. L. Whitelaw, D. J. Peet // *Eur J. Biochem.* – 2003. – Vol. 270 (№ 5). – P. 781–790.
121. Lavezzi, A. M. Brain iron accumulation in unexplained fetal and infant death victims with smoker mothers-the possible involvement of maternal methemoglobinemia [Text] / A. M. Lavezzi, L. Mohorovic, G. Alfonsi, M. F. Corna1, L. Maturri // *BMC Pediatrics.* – 2011. – Vol. 11 (№ 62). – P. 1–8.
122. Lelong, N. Smoking during pregnancy in France between 1972 to 2003 : Results from the national perinatal surveys [Text] / N. Lelong, B. Blondel, M. Kaminski // *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2011. – № 40. – P. 42–49.
123. Little, J. Tobacco smoking and oral clefts : a meta-analysis [Text] / J. Little, A. Cardy, R. G. Munger // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2004. – Vol. 82 (№ 3). – P. 213–218.
124. Lofstedt, T. Hypoxia inducible factor-2 alpha in cancer [Text] / T. Lofstedt, E. Fredlund, L. Holmquist-Mengelbier, A. Pietras, M. Ovenberger, L. Poellinger, S. Pahlman // *Cell Cycle.* – 2007. – № 6 (8). – P. 919–926.
125. Marufu, T. C. Maternal smoking and the risk of still birth : systematic review and meta-analysis [Text] / T. C. Marufu, A. Ahankari, T. Coleman, S. Lewis // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15, № 239. – P. 1–15.
126. Ng, P. C. Biomarkers in Neonatology : The next Generation of Tests [Text] / P. C. Ng, H. S. Lam // *Neonatology.* – 2012. – Vol. 102. – P. 145–151.
127. Pbert, L. A community health center smoking cessation intervention for pregnant and postpartum women [Text] / L. Pbert, J. K. Ockene, J. Zapka, Y. Ma, K. V. Goins, C. Oncken, A. M. Stoddard // *Am. J. Prev. Med.* – 2004. – Vol. 26 (№ 5). – P. 377–385.
128. Powis, G. Hypoxia inducible factor-1 alpha as a cancer drug target [Text] / G. Powis, L. Kirkpatrick // *Mol. Cancer Ther.* – 2004. – № 3 (5). – P. 647–654.

129. Redman, C. W. Latest advances in understanding preeclampsia [Text] / C. W. Redman, I. I. Sargent // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1592–1594.
130. Ronfani, L. Periconceptional supplementation with folic acid for the primary prevention of congenital malformation [Text] / L. Ronfani, E. Marchetti, R. Bortolus, N. D'Andrea, R. Taccardi, C. Annona, P. Ghiotti, P. Mastroiacovo, G. Tamburlini // *Pediatr. Med. Chir.* – 2004. – V. 26 (№ 2). – P. 105–111.
131. Semenza, G. L. O<sub>2</sub>-regulated gene expression : transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF1 [Text] / G. L. Semenza // *J. Appl Physiol.* – 2004. – Vol. 96 (№ 3). – P. 1173–1177.
132. Shea, A. K. Cigarette smoking during pregnancy [Text] / A. K. Shea, M. Steiner // *Nicotine Tob. Res.* – 2008. – Vol. 10 (№ 2). – P. 267–278.
133. Sobczak, A. Novel risk factors for cardiovascular disease and tobacco smoke [Text] / A. Sobczak, I. Szoltysek-Bołdys, W. Zielińska-Danch // *Przegl. Lek.* – 2008. – Vol. 65 (№ 10). – P. 715–718.
134. Swinson, D. E. Hypoxia inducible factor 1 alpha in non small cell lung cancer : relation to growth factor, protease and apoptosis pathways [Text] / D. E. Swinson, J. L. Jones, G. Cox, D. Richardson, A. L. Harris, K. J. O'Byrne // *Int J. Cancer.* – 2004. – Vol. 111 (№ 1). – P. 43–50.
135. Uchida, T. Prolonged hypoxia differentially regulates hypoxia inducible factor (HIF)1 alpha and HIF2 alpha expression in lung epithelial cells : implication of natural antisense HIF1 alpha [Text] / T. Uchida, F. Rossignol, M. A. Matthay, R. Mounier, S. Couette, E. Clottes, C. Clerici // *J. Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279 (№ 15). – P. 14871–14878.
136. Valko, M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [Text] / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. Cronin, M. Mazur, J. Telser // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.
137. Wenger, R. H. Cellular adaptation to hypoxia : O<sub>2</sub> sensing protein hydroxylases, hypoxia inducible transcription factors, and O<sub>2</sub> regulated gene expression [Text] / R. H. Wenger // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1151–1162.

138. Wiktor, H. Oxidative DNA damage in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies [Text] / H. Wiktor, M. Kankofer, I. Schmerold, A. Dadak, M. Lopucki, H. Niedermüller // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 445. – P. 74–78.

139. World Health Organization. Prevalence of tobacco smoking [Electronic resource] / WHO – Global Health Observatory data // Available at : <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>, free. – Accessed: 03.02.2017.

140. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy [Text]. – Geneva : World Health Organization, 2013. – 104 p.

141. World Health Organization. Tobacco [Electronic resource] / WHO // 2015. – Bulletin № 339. – Available at : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>, free. – Accessed : 25.12.2016.

142. Zapka, J. Translating efficacy research to effectiveness studies in practice : lessons from research to promote smoking cessation in community health centers [Text] / J. Zapka, K. V. Goins, L. Pbert, J. K. Ockene // *Health Promot Pract.* – 2004. – Vol. 5 (№ 3). – P. 245–255.

143. Zdravkovic, T. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta – are view [Text] / T. Zdravkovic, O. Genbaceva, M. T. McMastera, S. J. Fishera // *Placenta.* – 2005. – Vol. 26 (Suppl 1). – P. 81–86.

144. Zhong, H. 398 reduces hypoxia inducible factor (HIF) 1 alpha and HIF1 activity : multiple level effects involving cyclooxygenase 2 dependent and independent mechanisms [Text] / H. Zhong, M. Willard, J. Simons // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 112 (№ 4). – P. 585–595.

# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2626316

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА  
ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА НА ФОНЕ  
ТАБАКОКУРЕНИЯ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016117077

Приоритет изобретения 28 апреля 2016 г.

Дата государственной регистрации в


Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 25 июля 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 28 апреля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев





## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 2618439

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТАБАКОКУРЕНИЕМ**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016116383  
Приоритет изобретения 26 апреля 2016 г.  
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 03 мая 2017 г.  
Срок действия исключительного права на изобретение истекает 26 апреля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности



*Г.П. Ивлиев*

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3





## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебно-воспитательной работе  
ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России

д.м.н., профессор Попов Е.А.

«14» 06 2016 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

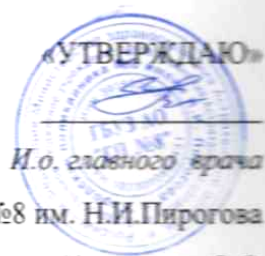
Выдан Гаджиевой П.Х. для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты диссертационной работы (комплексный подход к обследованию беременных с табакокурением путем оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса методом лазерной доплеровской флоуметрии, биохимического показателя - гипоксией индуцированного фактора и структурных особенностей периферической и пуповинной крови беременных (рожениц)) используются в процессе обучения студентов 4-6 курсов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета с курсом  
последипломного образования  
ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ»  
Минздрава России, д.м.н.

Дикарева Л.В.



## ПРИЛОЖЕНИЕ 5



ГБУЗ АО ГП №8 им. Н.И.Пирогова

Колужная О.С.

«14» 06 2016 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Выдан Гаджиевой П.Х. для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты диссертационной работы (комплексный подход к обследованию беременных с табакокурением путем оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса методом лазерной доплеровской флоуметрии, биохимического показателя - гипоксией индуцированного фактора и структурных особенностей периферической и пуповинной крови беременных (рожениц)) внедрены в деятельность женской консультации ГБУЗ АО ГП №8 им. Н.И.Пирогова

Заведующая женской консультацией

ГБУЗ АО ГП №8 им. Н.И.Пирогова

Егорова Е.В.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 6



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

ГБУЗ АО АМОКБ

к.м.н. Акишкин В.Г.

«14» 06 2016 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Выдан Гаджиевой П.Х. для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты диссертационной работы (комплексный подход к обследованию беременных с табакокурением путем оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса методом лазерной доплеровской флоуметрии, биохимического показателя - гипоксией индуцированного фактора и структурных особенностей периферической и пуповинной крови беременных (рожениц) внедрены в деятельность отделений областного перинатального центра ГБУЗ АО АМОКБ.

Руководитель ОПЦ  
по акушерско-гинекологической помощи  
ГБУЗ АО АМОКБ, к.м.н.

Булах Н.А.