

ЖУРАЕВА Д.М., МУСАХОДЖАЕВА Д.А., ЕШИМБЕТОВА Г.З.

**КРИТЕРИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
НАРУШЕНИЯХ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВотоКА И
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ИХ КОРРЕКЦИИ**

(Монография)

ТЕРМЕЗ- 2026

**ТЕРМЕЗСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА АН РУз**

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА И
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЕГО КОРРЕКЦИИ**

(Монография)

ТЕРМЕЗ- 2026

УДК: 618.33-07:618.36-008.64

ББК 57.16

Эндотелиальная дисфункция при нарушениях маточно-плацентарного кровотока и индивидуальный подход к его коррекции [монография] /Д.М. Жураева, Д.А. Мусаходжаева, Г.З. Ешимбетова. – Термез: ,2026.- ...с.

Рецензенты:

Старший научный сотрудник

Института иммунологии и геномики

Человева АН РУз, д.м.н

Х.М Хатамов

Термезский филиал Ташкентского государственного

медицинского университета заведующая кафедрой

“Акушерства – гинекология и гинекология в

семейной медицине” к.м.н

Д.А Хурматова

В монографии представлены результаты собственных клинических и иммунологических исследований по изучению механизма эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с нарушением маточно-плацентарного кровотока и обоснование возможности дифференцированного подхода к выбору адекватной акушерской тактики.

Монография предназначена для научных работников, преподавателей медицинских вузов и специалистов, работающих в соответствующей области в лечебно-профилактических учреждениях.

Монография "Эндотелиальная дисфункция при нарушениях маточно-плацентарного кровотока и индивидуальный подход к его коррекции"

рассмотрена, утверждена и разрешена в печать на заседании Ученого совета Термезского филиала Ташкентского государственного медицинского университета2026 года протоколом №....

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....
Введение.....

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЗНАЧИМОСТИ ОЦЕНКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК БАЗОВОЙ ПАТОЛОГИИ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОДОВ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА

1.1. Этиологические факторы развития нарушений плацентарной недостаточности у беременных женщин.....
1.2. Клинико - диагностические аспекты плацентарной недостаточности у беременных женщин.....
1.3. Роль иммунологических факторов в развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин.....
1.4. Современные подходы к решению проблемы плацентарной недостаточности у беременных женщин.....

ГЛАВА II. ОБЪЕМ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин.....
2.2. Методы исследования.....

ГЛАВА III. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1. Анализ клинико-anamнестических данных беременных женщин с развитием плацентарной недостаточности, проживающих в Сурхандарьинской области.....
3.2. Клинико-лабораторный анализ женщин с развитием плацентарной недостаточности.....

3.3. Оценка течения беременности и родов у женщин с плацентарной недостаточностью.....

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ МАТОЧНО- ПЛАЦЕНТАРНО- ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА

4.1. Уровень провоспалительных цитокинов у беременных женщин с развитием плацентарной недостаточности различной степени.....

4.2. Уровень ростовых факторов у беременных женщин с развитием плацентарной недостаточности различной степени.....

ГЛАВА V. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УРОВНЕМ ИЗУЧЕННЫХ ЦИТОКИНОВ

5.1. Корреляционный анализ клинико-иммунологических показателей при плацентарной недостаточности.....

5.2. Разработка и обоснование индекса для оценки тяжести ПН и прогноза состояния новорождённого.....

Заключение.....

Список литературы.....

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	-	антиген
АСЛ	-	Антигенсвязывающие лимфоциты
АТ	-	Антитела
АФП	-	Альфа фетопротеин
АПК	-	антигенпредставляющая клетка
ГВИ	-	герпесвирусная инфекция
ГЗТ	-	гиперчувствительность замедленного типа
ГН	-	гормональные нарушения
ЕК, НК	-	естественные, натуральные киллеры
ЗВРП	-	Задержка внутриутробного развития плода
ИЛ (IL)	-	интерлейкин
ИФА	-	Иммуноферментный анализ
ИФН (IFN)	-	интерферон
НБ	-	Невынашивание беременности
ПИБФ	-	прогестерониндуцированный блокирующий фактор
ПД	-	Плацентарная дисфункция
ПЛ	-	Плацентарный лактоген
ПН	-	Плацентарная недостаточность
ПЭ	-	преэклампсия
ПЦР	-	Полимеразная цепная реакция
СЗРП	-	Синдром задержки развития плода

ТФР	- Трансформирующий фактор роста
ФАН	- Фагоцитарный фактор роста
ФБР	- Фактор ранней беременности
ХГ	- Хорионический гонадотропин
ЦИК	- Циркулирующие иммунные комплексы
IP-10	- также известный как CXCL10, цитокин, относящийся к семейству хемокинов CXС
Th1/Th2	- Т-хелпер 1-го типа/ Т-хелпер 2-го типа
TNF	- фактор некроза опухоли (от - tumor nekros factor)
Ig	- иммуноглобулин
CD	- кластер дифференцировки
HLA	- лейкоцитарный антиген человека
VEGF	- фактор роста эндотелий сосудов
PLGF	- плацентарный фактор роста
TGF β	- трансформирующий фактор роста
sFlt	- фмс подобная тирозинкиназа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В последние годы проблема нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) остаётся одной из актуальных задач современной акушерской практики. Патогенез этих состояний сложен из-за сочетанного влияния сосудистых, иммунных и эндокринных факторов на фетоплацентарную систему. Согласно мнению специалистов, «...диагностируется преимущественно во II–III триместре у 4 % беременных. Патологии гемодинамики МППК до 16 недель часто приводят к самопроизвольным выкидышам». Ключевую роль в развитии осложнений играет дефицит ангиогенных факторов, а также дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, что существенно повышает риски для матери и плода.

В мире растёт интерес к научно-исследовательским работам, направленным на раннюю диагностику, профилактику и персонализированное ведение беременности. Приоритетными остаются исследования, посвящённые изучению ангиогенных медиаторов (VEGF-A, PlGF, эндотелин-1) и цитокинов (IL-6, IL-10), участвующих в формировании плацентарного кровотока и иммунной адаптации. Установлено, что нарушения баланса этих биологически активных молекул лежат в основе плацентарной недостаточности, преэклампсии и задержки внутриутробного развития плода. Особое значение придаётся выявлению ранних предикторов нарушений, совершенствованию молекулярно-диагностических подходов и разработке

прогностических моделей для стратификации риска, включая интегративные биомаркеры и алгоритмы клинико-лабораторной оценки. Всё это открывает новые возможности для повышения эффективности пренатальной охраны здоровья матери и ребёнка, а также формирования научно обоснованных протоколов персонифицированного акушерского ведения.

В нашей стране среди разных слоёв населения ведётся большая практическая работа по ранней диагностике и лечению соматических заболеваний, особенно по охране репродуктивного здоровья женщин и профилактике акушерских осложнений. В этом, в соответствии с семьёй приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы, поставлены задачи, направленные на повышение уровня медицинского обслуживания населения, такие как «...улучшение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной службе...». В этой связи подчёркивается необходимость проведения комплексных исследований, направленных на улучшение диагностики и профилактики нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока, изучение молекулярных механизмов сосудистой регуляции во время беременности, а также разработку новых персонифицированных подходов к снижению материнской и перинатальной заболеваемости.

Данное научное исследование в определённой степени служит выполнению задач, определённых постановлениями Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и 8 сентября 2023 года № ПП-296 «О мерах по охране здоровья матери и ребёнка, укреплению репродуктивного здоровья населения», кроме того постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 10 мая 2018 года № 352 «О мерах по дальнейшему повышению эффективности услуг акушерско-гинекологической и медицинской помощи, оказываемых девушкам и женщинам фертильного

возраста», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Известно, что плацентарная недостаточность остаётся одной из наиболее значимых причин неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Задержка роста плода фиксируется в 5–10 % беременностей и занимает второе место среди причин перинатальной смертности (Дубровина С.О., 2020). ПН рассматривается как клинический синдром, связанный с морфофункциональными изменениями плаценты, приводящими к нарушению её транспортной, трофической и эндокринной функций (Зефирова Т.П., Железова М.Е., 2018). В результате страдает плод: развивается СЗРП, гипоксия или внутриутробная гибель. Согласно данным ВОЗ, частота рождения детей с признаками задержки роста достигает 31,1 % в развивающихся странах, что подчёркивает глобальную значимость проблемы.

Одним из основных механизмов, лежащих в основе развития ПН, являются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, сопровождающиеся расстройствами микроциркуляции, гиперагрегацией форменных элементов крови, снижением сосудистой реактивности и артериальной гипоперфузией. Эти изменения нарушают компенсаторные адаптивные реакции плода. Диагностические возможности функциональных методов, таких как доплерометрия, кардиотокография и плацентометрия остаются ограниченными на ранних стадиях ПН, проявляя высокую чувствительность лишь при тяжёлых и выраженных формах (Elmi G. et al., 2017).

Фундаментальные положения о формировании и функционировании фетоплацентарной системы были разработаны в исследованиях Г. М. Савельева, В. Н. Серов и В. И. Кулаков, которые обосновали клинко-патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности и её роль в развитии перинатальных осложнений. В их работах показано значение нарушений маточно-плацентарного кровотока и структурных изменений ворсин хориона в формировании гипоксии плода.

Зарубежные исследования, представленные трудами Roberto Romero, Christopher W. G. Redman и Graham J. Burton, значительно расширили представления о роли эндотелиальной дисфункции, воспалительных медиаторов, нарушений инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки. Было доказано, что дисбаланс ангиогенных факторов, оксидативный стресс и иммунологические нарушения являются ключевыми звеньями патогенеза плацентарной дисфункции.

Современные исследования направлены на изучение молекулярно-генетических маркеров, ангиогенных факторов роста, цитокинового профиля и тромбофилических состояний как предикторов ранней диагностики осложнений беременности. Однако, несмотря на значительный объём накопленных данных, остаются нерешёнными вопросы интеграции иммунологических, гемодинамических и метаболических механизмов в единую патогенетическую модель, а также разработки персонифицированных алгоритмов профилактики и терапии.

Анализ литературы показывает, что в последние годы особое внимание уделяется ангиогенным и антиангиогенным факторам, играющим ключевую роль в формировании и функционировании плацентарной сосудистой сети. Нарушение баланса между VEGF, PlGF, bFGF и ингибирующими молекулами, вырабатываемыми макрофагами и фибробластами, способствует срыву ангиогенеза, нарушению васкулогенеза и снижению функциональной состоятельности плаценты. Эти молекулярные изменения всё чаще рассматриваются как перспективные мишени для ранней диагностики и профилактики осложнённого течения беременности.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЗНАЧИМОСТИ ОЦЕНКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК БАЗОВОЙ ПАТОЛОГИИ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОДОВ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Плацентарная дисфункция (ПД) представляет собой одну из центральных проблем в современной акушерской практике и перинатологии, оказывая значительное влияние на течение беременности и состояние плода [7,С.4-7;11,С.4-9]. Плацента выполняет критически важные функции, обеспечивая транспорт кислорода и питательных веществ, удаление продуктов метаболизма, а также синтез гормонов, необходимых для поддержания беременности. Нарушение её функциональной активности может приводить к серьёзным осложнениям, включая внутриутробную гипоксию, задержку внутриутробного развития плода и, в некоторых случаях, перинатальную смертность [4,С.72; 26,С.42-49]. ПД является основной причиной внутриутробной гипоксии и синдрома задержки роста плода, что обуславливает высокую перинатальную заболеваемость и смертность [28,Р.306-316; 125,Р.9378].

Актуальность изучения плацентарной дисфункции обусловлена её высокой распространённостью и значительным влиянием на исходы беременности. Согласно данным исследований, частота плацентарной недостаточности варьирует от 3–4% до 45%, что подчёркивает необходимость разработки эффективных методов диагностики и лечения данного состояния [25,С.5-10; 61,Р.139-145].

Современные исследования направлены на глубокое понимание этиологии и патогенеза плацентарной дисфункции, что является основой для разработки эффективных методов профилактики, диагностики и лечения данного состояния. Особое внимание уделяется изучению факторов риска, механизмов развития и клинических проявлений плацентарной

недостаточности, а также её влиянию на здоровье матери и плода [54,Р.466-480; 87,1-10].

1.1. Этиологические факторы развития нарушений плацентарной дисфункции у беременных женщин

Плацентарная дисфункция (ПД) является сложным патологическим состоянием, обусловленным множеством факторов. С учетом многофакторной этиологии выделяют три основные группы причин, которые приводят к плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода:

1. Материнские. Генетические и конституциональные особенности матери. Генетические мутации и полиморфизмы, влияющие на регуляцию ангиогенеза, сосудистого тонуса и свертываемости крови, могут предрасполагать к развитию ПД. Исследования Gaccioli et al., (2016) показывают, что носительство определенных мутаций в генах, кодирующих сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGF), белки системы гемостаза (F5, F2, MTHFR) и иммунорегуляторные молекулы, связано с повышенным риском нарушений плацентарной функции [112,Р.951-955]. Кроме того, Rätsep et al., (2016) установили, что у женщин с конституциональными особенностями, такими как низкий индекс массы тела ($\leq 18,5$ кг/м²) или высокий рост (>175 см), отмечается повышенный риск формирования плацентарной недостаточности, обусловленной неадекватной адаптацией сосудов к беременности [27,С.9-12; 50,Р.47-50].

Гематологические и аутоиммунные нарушения. Аутоиммунные процессы играют ключевую роль в патогенезе ПД. Branch et al., (2019) выявили, что развитие антифосфолипидного синдрома (АФС), системной красной волчанки (СКВ) и других аутоиммунных патологий сопровождается повышенной активностью свертывающей системы крови и формированием микротромбов в сосудах плаценты [18,С.5-14]. В работе Gris et al., (2017) определили дефекты антикоагулянтной системы, такие как мутация Лейдена

(F5 G1691A) и полиморфизм гена протромбина (F2 G20210A), способствуют гиперкоагуляции, что приводит к снижению плацентарного кровотока и гипоксии плода [1,С.3-7; 3.С.13-17; 16,С.90-99].

Социально-экономический и возрастной фактор. Социально-экономическое положение матери, по исследованиям Goldenberg et al., (2018) может существенно влиять на риск развития ПД через ограниченный доступ к медицинским услугам, стресс, плохие условия жизни и низкий уровень питания [20.С.176]. Nour и соавтор. (2017) определили, что возрастной фактор также имеет значительное значение: у женщин младше 18 лет и старше 35 лет наблюдается повышенный риск формирования патологий плаценты, связанный с гормональной дисфункцией и изменениями в сосудистой системе эндометрия [80,Р.837-845; 110,Р.1-5]. Как установлено Zhou et al., (2019) беременность в старшем возрасте также ассоциируется с увеличением частоты преэклампсии, гестационного диабета и хронических заболеваний, усугубляющих состояние плаценты [163,Р.13-22].

Хронические заболевания. Системные заболевания матери оказывают значительное влияние на функцию плаценты. В работе Murphy et al., (2017) легочные патологии, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), могут вызывать хроническую гипоксию плода за счет недостаточного насыщения крови кислородом [3,13-17; 18.С.5-14]. Согласно исследованиям Hutcheon et al., (2019) почечные заболевания приводят к дисфункции ренин-ангиотензиновой системы, что усугубляет нарушения сосудистого тонуса в плаценте [13.С.25-30]. Corrêa-Silva et al., (2020) определили, что гестационный диабет и гипотиреоз ассоциированы с нарушением инвазии трофобласта, что приводит к дефектам плацентарной васкуляризации [41,Р.1753; 59.Р.39-46]. Gagnon и соавт. (2019) установили, что сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертоническую болезнь и дислипидемию, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции, вызывая плацентарную гипоперфузию и ишемию [100,Р.938-947; 125,Р.20-25].

Несбалансированное питание. Недостаточное потребление макро- и микронутриентов оказывает влияние на формирование плаценты и рост плода. Berti et al., (2016) доказали, что дефицит белков и жирных кислот омега-3 препятствует развитию нормального сосудистого русла, а недостаток витаминов группы В, железа и фолиевой кислоты увеличивает риск анемии и гипоксических осложнений у плода [149,723-728]. Также Cottrell et al., (2019) определили, что дефицит витамина D ассоциирован с нарушением ангиогенеза в плаценте и повышенной частотой преэклампсии [167,Р.261-267]. Mousa et al., (2019) экспериментально доказал, переизбыток насыщенных жиров и углеводов, наоборот, может способствовать развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома, увеличивающих риск ПД [113,Р.133-138; 140,Р.1016-1025].

Вредные привычки. Никотин и угарный газ, содержащиеся в табачном дыме, согласно исследованию Mund et al., (2021) вызывают вазоконстрикцию плацентарных сосудов, что приводит к хронической гипоксии плода и задержке его роста [109,859-866], а курение во время беременности согласно данным Salihu et al., (2017) ассоциировано с уменьшением массы плаценты и повышенным риском преждевременной отслойки [56,Р.132-144]. Также проведенные исследования во главе с Burd et al., (2017), доказали, что алкоголь оказывает токсическое воздействие на клетки трофобласта, нарушая их дифференцировку и инвазию в эндометрий [21,С.17-28; 33,128-133], более того Kuczkowski и соавт (2018) еще раз показали, что употребление наркотических веществ, таких как каннабиноиды и опиаты, приводит к формированию плацентарных инфарктов и снижению сосудистой плотности в хориальной пластине [2,С.179-184; 137.Р.14].

Прием сильнодействующих лекарственных препаратов. Некоторые фармакологические препараты обладают эмбриотоксическим и тератогенным эффектом, что может негативно влиять на формирование плаценты. Например, Olivier et al., (2019) определили, что длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно в

третьем триместре, приводит к преждевременному закрытию артериального протока плода и нарушению плацентарного кровотока [44,Р.1-8; 89,Р.22], в исследованиях Jobe et al., (2017) было выявлено, что глюкокортикоиды могут вызывать гипоплазию плаценты и снижать продукцию плацентарных гормонов, необходимых для поддержания беременности [103,Р.323-332; 119,Р.631-634]. Также Hutcheon et al., (2019) изучило, что антагонисты ангиотензина II и ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности, так как они способны вызывать фетальную гипотензию и почечную недостаточность у плода [136,Р.758-767].

2. Плодовые факторы. Генетические вариации и мутации в генах, регулирующих ангиогенез, сосудистый тонус и процессы инвазии трофобласта, могут способствовать развитию плацентарной дисфункции. Gaccioli et al., (2016) выявили нарушения экспрессии факторов роста, таких как VEGF (vascular endothelial growth factor) и PlGF (placental growth factor), могут приводить к недостаточной васкуляризации плаценты и развитию плацентарной недостаточности [124,Р.301-308]. Результаты исследований Luo et al., (2019) установили, что конституциональные особенности плода, включая его крупные размеры (макросомия) или, наоборот, гипотрофию, могут вызывать механические затруднения при внутриутробном развитии, изменяя гемодинамику в системе «мать-плацента-плод» [22,С.70-78; 26,С.42-49].

Внутриутробные инфекции. Трансплацентарное инфицирование плода возбудителями из группы TORCH (*Toxoplasma gondii*, вирусы краснухи, цитомегаловирус, вирус герпеса, парвовирус В19) приводит к воспалительным изменениям в плаценте (плацентит) и нарушению её функций. Вирусные инфекции, такие как SARS-CoV-2, могут вызывать плацентит с воспалительной инфильтрацией ворсин хориона и нарушением микроциркуляции, что подтверждается Schwartz et al., (2020) гистологическими исследованиями плацент женщин, перенесших COVID-19 во время беременности [11,С.4-9]. В работе Melamed et al., (2017) указывается,

что бактериальные инфекции, например, вызванные *Listeria monocytogenes*, способны приводить к деструктивным изменениям в плаценте, вызывая её дисфункцию и увеличивая риск невынашивания [9,С.26; 44,Р.1-8; 67,Р.135-141; 95,Р.97-100].

Хромосомные анеуплоидии. Анеуплоидии (изменение числа хромосом) могут вызывать серьезные нарушения в развитии плаценты. Многолетние исследования Gude et al., (2017) определили, что наиболее распространённые хромосомные аномалии, такие как трисомии 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) и 21 (синдром Дауна), сопровождаются изменениями в структуре ворсин хориона, приводя к их гипоплазии, фиброзу и нарушению плацентарного кровотока [2,С.179-184; 19,С.136], также Jauniaux et al., (2016) установлено, что у плодов с синдромом Дауна часто наблюдается преждевременное старение плаценты и нарушения в её эндотелиальной функции, что увеличивает вероятность плацентарной недостаточности [29,Р.64; 155,Р.207-213].

Патологии развития эмбриона. Врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы, такие как врожденные пороки сердца, гипоплазия левого сердца, аномалии строения пуповины (отсутствие одной из артерий) и аномалии развития венозного протока, могут приводить к изменениям гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» и, как следствие, к нарушениям плацентарного кровотока [38,Р.551-558; 51,Р.874-885]. В работе Cetin et al., (2020) уменьшение количества сосудов в пуповине может способствовать гипоперфузии плода, что приводит к хронической гипоксии и задержке его развития [162,Р.366-370].

3. Маточно-плацентарные факторы

Аномалии развития матки. Врожденные и приобретенные пороки развития матки, такие как седловидная, двурогая или однорогая матка, могут препятствовать нормальной имплантации и развитию плаценты. Grimbizis et al., (2016) выявили нарушение васкуляризации эндометрия в условиях порока развития матки ведёт к хронической гипоперфузии плаценты, что приводит к

её функциональной недостаточности [147,Р.213-220; 111,Р.665-673], а у женщин с врождёнными аномалиями матки повышен риск преждевременной отслойки плаценты и задержки роста плода [93,Р.190-198].

Некроз плацентарных тканей из-за плохого кровоснабжения. Дефекты формирования спиральных артерий, согласно исследованиям Carter и др. (2018) недостаточная инвазия трофобласта и тромбообразование в плацентарных сосудах могут вызывать ишемию плацентарных тканей и последующий некроз [70,Р.1807-1818; 86,Р.26]. В зонах некроза нарушаются механизмы обмена питательных веществ и кислорода, что приводит к гипоксии плода и задержке его роста. Также Nelson et al., (2020) определили, что некротические изменения в плаценте также могут вызывать выделение провоспалительных цитокинов, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию и способствует прогрессированию плацентарной недостаточности [90,Р.1213-1217; 115,Р.373-382].

Многоплодная беременность. При многоплодной беременности нагрузка на плаценту значительно увеличивается, так как она вынуждена обеспечивать кровоснабжение двух или более плодов. В исследованиях Lopriore et al., (2019) изучено, что дисбаланс в васкуляризации между плодами может привести к развитию синдрома фето-фетальной трансфузии (TTTS), когда один плод получает большее количество крови, чем другой, что приводит к диспропорции их роста и повышает риск гибели одного из плодов [134,Р.1384-1399]. Кроме того, Hack et al., (2020) у женщин с многоплодной беременностью чаще встречаются преждевременные роды и плацентарная недостаточность из-за чрезмерной нагрузки на сосудистую сеть плаценты [155,Р.207-213; 164,Р.261-269].

Плацентарный мозаицизм. Плацентарный мозаицизм — это состояние, при котором в клетках плаценты присутствуют две или более популяции клеток с различными кариотипами [121,Р.1094-1112]. Он может возникать вследствие постзиготических мутаций в раннем эмбриогенезе и приводить к дисбалансу в продукции плацентарных гормонов, нарушению васкуляризации

и аномалиям роста плаценты. При плацентарном мозаицизме, как установил Kalousek et al., (2017) возможны расхождения между кариотипом плаценты и кариотипом плода, что затрудняет диагностику хромосомных патологий и может способствовать внутриутробному ограничению роста [24,С.94-97; 30,Р.26-50].

Рассматривая этиологию плацентарной недостаточности, нельзя не упомянуть о факторах риска, которые повышают вероятность появления патологии [1,С.3-7; 6,С.79-83]. Условно их можно разделить на следующие категории:

Осложнения беременности:

- аномалии расположения плаценты;
- вынашивание двух и более эмбрионов;
- угроза прерывания беременности;
- мочеполовые инфекции;
- перенашивание беременности;
- преэклампсия.

Экстрагенитальные патологии матери:

- эндокринные – патологии надпочечников, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз;
- сердечно-сосудистые – артериальная гипотензия или гипертония, варикоз, врожденные пороки сердца;
- гематологические – анемия, тромбофилия;
- почечные – пиелонефрит, гломерулонефрит;
- аутоиммунные – склеродермия, системная красная волчанка;
- инфекционные заболевания в острой или хронической стадии.

Социально-бытовые факторы:

- возраст до 17 или более 35 лет;
- дефицит массы тела у пациентки;
- неполноценное питание;
- несоблюдение режима сна;

- частые стрессы;
- плохая экология;
- вредные условия труда;
- тяжелая физическая работа;
- патологические зависимости.

Гинекологические нарушения:

- эндометриоз и другие патологии эндометрия;
- осложнения беременности в анамнезе;
- инфантилизм матки;
- первичное бесплодие;
- доброкачественные/злокачественные опухоли в органах малого таза и пр.

таза и пр.

Наибольший риск представляют экстрагенитальные патологии и осложнения, развивающиеся во время беременности. Именно эти факторы этиологии чаще остальных становятся причиной плацентарной недостаточности и внутриутробной задержки развития ребенка [8,С. №572].

ПН представляет собой мультифакторное патологическое состояние, при котором нарушается функциональная активность плаценты, приводя к дефициту кислорода и питательных веществ у плода. Она может формироваться на различных стадиях гестации и иметь как острое, так и хроническое течение [23,С.45-50; 32,Р.128-133].

Функциональная активность эндометрия играет решающую роль в процессе имплантации и инвазии трофобласта. В норме, под влиянием прогестерона и эстрогенов, эндометрий претерпевает значительные структурные изменения, сопровождающиеся активным выделением протеолитических ферментов, необходимых для расщепления межклеточного матрикса и формирования плацентарного ложа [92,Р.498-505]. Дефицит ферментативной активности внутреннего слоя матки может быть обусловлен эндокринными дисфункциями (гипопрогестеронемия, гиперэстрогенемия), хроническими воспалительными процессами эндометрия (эндометрит) и

аутоиммунными нарушениями, влияющими на рецепторный аппарат эндометрия [128,Р.989-990; 142,Р.131-138]. Недостаточная активность ферментов препятствует нормальной инвазии трофобласта, что ведет к формированию первичной плацентарной недостаточности [164,Р.261-269].

Низкое расположение плаценты и предлежание часто связаны с нарушением васкуляризации децидуальной оболочки, что приводит к гипоперфузии трофобласта и снижению его инвазивной активности [159,Р.1-8]. Подобные аномалии чаще встречаются у женщин с рубцовыми изменениями эндометрия (после кесарева сечения, выскабливаний, внутриматочных вмешательств), а также у пациенток с миомой матки и пороками её развития [158,Р.211-215; 160,Р.1048-1054].

Формирование плацентарного кровотока происходит поэтапно: сначала происходит васкуляризация хориона, а затем – трансформация спиральных артерий матки. Нарушение этих процессов может быть обусловлено генетическими мутациями ангиогенных факторов (*VEGF*, *PLGF*), что приводит к недостаточной пролиферации сосудов и дефектам васкуляризации плаценты. Подобные изменения повышают риск ранних нарушений фетального развития и внутриутробной гибели плода [166,Р.419-424].

По клиническому течению различают острую и хроническую формы плацентарной недостаточности, каждая из которых имеет свои механизмы развития и последствия для плода [145,Р.1-10].

Острая форма ПН развивается внезапно и сопровождается быстрым ухудшением оксигенации плода. Основными причинами являются:

- Преждевременная отслойка плаценты – нарушение целостности плацентарных сосудов приводит к образованию ретроплацентарной гематомы, которая механически отделяет плаценту от стенки матки и нарушает фето-плацентарное кровообращение [129,Р.32-37; 137,Р.14]. Основными факторами риска являются гипертония, преэклампсия, травмы и инфекционные воспаления.

- Тромбоз или инфаркт плаценты – формирование тромботических масс в сосудах плаценты приводит к ишемии трофобласта, снижению кровотока и острому кислородному дефициту у плода [117.Р.391-407]. В группу риска входят пациентки с тромбофилией, антифосфолипидным синдромом и варикозной болезнью.

- Гиперкоагуляция и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) – в условиях плацентарной недостаточности запускаются механизмы гиперкоагуляции, что приводит к массовым тромбозам плацентарного русла и острой гипоксии плода [106, Р.419-424].

Острая форма ПН требует немедленного медицинского вмешательства, поскольку несёт высокий риск перинатальной гибели плода.

Хроническая форма ПН развивается постепенно и может носить компенсированный или декомпенсированный характер [104, Р.353-360; 114,Р.615-628]. Различают следующие стадии:

1. Компенсированная стадия – функциональные резервы плаценты позволяют компенсировать нарушение её функции, и состояние плода остается удовлетворительным. В данном случае активация ангиогенеза и улучшение микроциркуляции могут временно стабилизировать фето-плацентарное кровообращение.

2. Субкомпенсированная стадия – компенсаторные механизмы истощаются, что ведет к нарастанию гипоксии и задержке внутриутробного развития плода (IUGR).

3. Декомпенсированная стадия – критическое ухудшение плацентарной перфузии сопровождается выраженной гипоксией, ацидозом, нарушением мозгового кровообращения у плода и высоким риском перинатальной гибели.

Функциональное состояние плаценты во многом зависит от маточно-плацентарного кровотока и микроциркуляторного обеспечения хориальных ворсин [140,Р.1016-1025; 152,Р.800-809].

Очаговые некротические изменения в плацентарной ткани развиваются вследствие тромбозов или нарушения венозного оттока. Они снижают эффективность обменных процессов между матерью и плодом, приводя к гипоксии и дефициту питательных веществ [60,Р.139-149; 64,340-348].

Патологии васкуляризации ворсин хориона могут быть связаны с генетическими нарушениями ангиогенеза, воспалительными процессами и гипоксиями. Эти состояния приводят к атрофии или фиброзу ворсин, что снижает их трофическую функцию [12,С.5-11; 21,С.17-28].

Застойные явления в венозной системе плаценты ведут к её отеку и нарушению микроциркуляции, что препятствует нормальному транспорту кислорода и метаболитов [4,С.3484].

Таким образом, плацентарная недостаточность является сложной полиэтиологической патологией, связанной с нарушением процессов трофобластической инвазии, ангиогенеза и васкуляризации плаценты. Её формирование может происходить на разных этапах гестации, имея острое или хроническое течение. Развитие гипоксии плода и задержки его внутриутробного развития обусловлено нарушением трофической, дыхательной и эндокринной функций плаценты. Ранняя диагностика и своевременное лечение ПН являются ключевыми факторами в снижении перинатальных осложнений.

1.2. Клинико-диагностические аспекты плацентарной дисфункции у беременных женщин

Клинико-диагностические аспекты плацентарной дисфункции играют важную роль в своевременном выявлении и коррекции данного состояния. Комплексная диагностика, включающая инструментальные и лабораторные методы, позволяет определить степень нарушения функций плаценты и разработать тактику ведения беременности. Своевременное выявление плацентарной дисфункции снижает риск перинатальных осложнений и улучшает прогноз для плода [60,Р.139-149].

На начальных этапах плацентарная дисфункция может протекать бессимптомно, однако при прогрессировании патологического процесса наблюдаются следующие клинические признаки:

- Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) – несоответствие фетометрических параметров плода нормативным значениям для данного гестационного возраста.
- Хроническая гипоксия плода – проявляется сниженной двигательной активностью, изменениями сердечного ритма и нарушением биофизического профиля плода.
- Изменение количества амниотической жидкости – развитие маловодия или многоводия, что является следствием нарушения функции плаценты.
- Патологические изменения структуры плаценты – при ультразвуковом исследовании выявляются преждевременное созревание плацентарной ткани, истончение, кальцификация или дегенеративные изменения.

Современные диагностические методы позволяют выявить нарушения функционирования плаценты на ранних стадиях и оценить степень их влияния на развитие плода.

1. Ультразвуковая диагностика (УЗИ) является основным методом визуализации плаценты и плода во время беременности, позволяя объективно оценить морфологические и функциональные особенности плацентарной ткани, выявить патологические изменения и определить риск развития фетоплацентарной недостаточности. Размеры плаценты являются важным диагностическим критерием. В норме ее толщина составляет 20–40 мм в зависимости от срока гестации. Истончение плаценты <20 мм может указывать на плацентарную недостаточность, гипоплазию или нарушение васкуляризации, а утолщение >40 мм — на отек, инфекции, иммунные конфликты или сахарный диабет.

Локализация плаценты влияет на течение беременности. В норме она прикрепляется в области дна или передней/задней стенки матки. Низкое

расположение увеличивает риск плацентарной недостаточности, а предлежание может привести к отслойке и кровотечению. Зрелость плаценты оценивается по шкале Grannum: нулевая степень (нормальная структура), первая (мелкие гиперэхогенные включения после 27 недель), вторая (кальцинаты и перегородки с 32 недель), третья (обызвествление и узлы, указывающие на преждевременное старение).

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) является ключевым признаком плацентарной недостаточности. Симметричный тип сопровождается равномерным отставанием в росте и связан с генетическими аномалиями. Асимметричный тип проявляется уменьшением размеров живота при нормальных головных параметрах, возникая при позднем развитии ФПН. По степени ЗВУР различают: I степень (отставание на 2 недели), II степень (3–4 недели), III степень (>4 недель).

Количество амниотической жидкости — индикатор состояния плода. В норме индекс амниотической жидкости (AFI) составляет 8–24 см. Маловодие (<5 см) связано с гипоксией, пороками почек, разрывом плодных оболочек. Многоводие (>24 см) встречается при диабете, врожденных пороках ЖКТ и фето-фетальном трансфузионном синдроме.

Структурные изменения плаценты указывают на ее дисфункцию. Кальцинаты связаны с преждевременным старением, инфаркты возникают при тромбозах сосудов, гипоплазия сопровождается истончением и снижением функционального резерва.

Ультразвуковая диагностика позволяет своевременно выявить плацентарную недостаточность, оценить ее размеры, зрелость, кровоток, количество амниотической жидкости и структурные изменения. В сочетании с доплерометрией и КТГ она помогает прогнозировать течение беременности и снизить риск осложнений.

2. Допплерометрия является высокоинформативным методом диагностики, позволяющим оценить параметры кровотока в системе мать – плацента – плод. Она основана на измерении скорости движения крови по

сосудам и позволяет выявить гемодинамические нарушения, возникающие при плацентарной недостаточности. Данный метод дает возможность определить сопротивление кровотоку в маточных артериях, плацентарных сосудах и пуповине, что помогает в раннем выявлении гипоксии плода и других патологических состояний [5,С.50-4].

Допплерометрическая оценка кровотока в средней мозговой артерии плода позволяет диагностировать компенсаторные механизмы, направленные на защиту головного мозга при внутриутробной гипоксии. В условиях плацентарной недостаточности происходит перераспределение кровотока, направленное на усиленное снабжение мозга кислородом, что приводит к снижению индекса резистентности в средней мозговой артерии. Этот феномен носит название «мозгового кровообращения» и является характерным признаком хронической гипоксии плода [10,с.5-10].

Допплерометрия играет важную роль в комплексной диагностике плацентарной недостаточности, позволяя своевременно выявлять гемодинамические нарушения, оценивать степень гипоксии плода и прогнозировать возможные осложнения беременности. Ее регулярное проведение у пациенток с факторами риска способствует ранней коррекции патологических состояний и снижению частоты неблагоприятных перинатальных исходов [17,С.5-14].

4. Кардиотокография (КТГ) является одним из основных методов функциональной диагностики состояния плода, основанным на анализе его сердечной деятельности и реакции на внешние и внутренние стимулы. Этот метод позволяет объективно оценить адаптационные возможности плода и своевременно выявить признаки внутриутробного страдания, что делает его незаменимым инструментом в ведении беременности и родов [19,136с.].

Исследование КТГ основано на регистрации частоты сердечных сокращений плода и сопоставлении их с его двигательными реакциями, а также с маточными сокращениями. Оценка сердечного ритма включает анализ базальной частоты, variability ритма, наличия акцелераций и

децелераций. Базальный ритм представляет собой среднее значение частоты сердечных сокращений, сохраняющееся в течение десяти минут. В норме он составляет 110–160 ударов в минуту. Вариабельность сердечного ритма отражает способность плода адаптироваться к изменяющимся условиям внутриутробной среды и является важным критерием его жизнеспособности.

КТГ позволяет выявить изменения сердечного ритма, свидетельствующие о внутриутробной гипоксии и необходимости немедленного врачебного вмешательства. Этот метод особенно важен при наличии факторов риска, таких как задержка внутриутробного развития, гестоз, многоплодная беременность, преждевременные роды, что делает его обязательным компонентом мониторинга состояния плода на поздних сроках гестации и в процессе родов.

5. Лабораторные маркеры плацентарной недостаточности играют важную роль в ранней диагностике и прогнозировании осложнений беременности. Они позволяют оценить функциональное состояние плаценты, выявить риски задержки внутриутробного развития плода, гипоксии и других перинатальных осложнений [26, С.42-49].

PlGF (Placental Growth Factor) – плацентарный фактор роста, необходимый для ангиогенеза и нормального развития сосудистой сети плаценты. Снижение концентрации PlGF указывает на нарушение васкуляризации, что может приводить к гипоперфузии плаценты и развитию хронической гипоксии плода. Дефицит данного фактора часто наблюдается при преэклампсии, плацентарной недостаточности и гипотрофии плода [46, Р. 164-172].

sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) – растворимый рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который является антагонистом PlGF. Повышенный уровень sFlt-1 связан с дисфункцией эндотелия, характерной для преэклампсии, а также с нарушением кровотока в плаценте. Высокая концентрация этого маркера наблюдается при выраженной

плацентарной недостаточности и коррелирует с риском преждевременных родов [47, P.629-634].

6. Гистологическое и морфологическое исследование плаценты является важным методом диагностики, позволяющим детально оценить структуру и функциональное состояние плацентарной ткани. Оно применяется при осложненном течении беременности, перинатальных потерях, а также в случаях подозрения на плацентарную недостаточность [59, P.39-46].

Дегенеративные процессы в плаценте могут включать микрокальцинозы, дистрофические изменения синцитиотрофобласта, а также воспалительные инфильтраты, указывающие на внутриутробные инфекции. Хронический хориоамнионит является одним из факторов риска для формирования плацентарной недостаточности и может приводить к преждевременным родам.

1.3. Роль иммунологических факторов в развитии плацентарной дисфункции у беременных женщин

Иммунологические механизмы играют ключевую роль в формировании и функционировании плацентарного комплекса, обеспечивая регуляцию взаимодействий между материнским организмом и плодом [5, С.50-54; 9, С.26]. Физиологическая беременность сопровождается сложной перестройкой иммунной системы, направленной на предотвращение иммунного отторжения плода, который обладает аллогенными антигенами отцовского происхождения [11, С.4-9; 24, С.94-97]. Дисбаланс иммунных процессов, обусловленный нарушением толерантности или гиперактивностью иммунокомпетентных клеток, является одной из ведущих причин развития плацентарной дисфункции (ПД) [29, P.64].

Иммунная толерантность в процессе гестации достигается за счет модификации активности врожденного и адаптивного иммунитета. Ключевым механизмом является изменение функциональной активности Т-клеточного

звена с преобладанием субпопуляций Treg-клеток, обеспечивающих иммунную супрессию. Исследование Sakaguchi S. и др. (2020) [1,С.3-7] показало, что недостаточная активность Treg-клеток коррелирует с риском развития плацентарной недостаточности и преэклампсии, что связано с недостаточным контролем воспалительного ответа в плаценте. Недостаточность данного механизма ведет к преобладанию Th1-ответа с продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), что способствует формированию эндотелиальной дисфункции, нарушению ангиогенеза и развитию плацентарной недостаточности. Исследование Chen G. и соавт. (2019) [53,Р.983-990; 71,Р.37-44; 102,Р.649-658] подтвердило, что высокий уровень Th1-цитокинов приводит к повреждению эндотелия сосудов плаценты, снижению продукции VEGF и формированию плацентарной гипоперфузии. Дисбаланс между Th1 и Th2-клетками ассоциируется с хроническим воспалением в плаценте, что обуславливает нарушение её барьерной и транспортной функции, снижение васкуляризации и гипоксическое повреждение фетоплацентарного комплекса. Работа Yockey L.J. и соавт. (2021) [101,Р.277-281] продемонстрировала, что чрезмерная активность Th1-клеток и снижение Th2-опосредованной иммунной регуляции приводит к стойкому воспалительному процессу в плаценте, что повышает риск фетоплацентарной недостаточности.

Патогенез ПД во многом обусловлен взаимодействием провоспалительных и противовоспалительных факторов. Провоспалительные цитокины, включая TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , активируют эндотелиальные клетки и способствуют высвобождению молекул адгезии, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и нарушению кровотока в плаценте. Исследование Ruzik A. и др. (2023) показало, что избыток провоспалительных цитокинов может способствовать развитию хронического воспаления в плаценте и нарушению её функции, что ассоциируется с плацентарной недостаточностью. Исследования Redman C.W. и Sargent I.L. (2018) также подтвердили [135,Р.303-311], что IL-1 β играет ключевую роль в запуске воспалительных

каскадов, приводя к эндотелиальной дисфункции и повышенной продукции sFlt-1, что усугубляет ангиогенные нарушения [161,Р.173-192; 167,Р.261-267]. Напротив, противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF- β) играют защитную роль, ограничивая воспалительный процесс и способствуя нормальному развитию плаценты. Дефицит IL-10 ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности, что было показано в работах Chaiworapongsa T. и др. (2019) [138,Р.109-118; 142,Р.131-138], продемонстрировавших, что у пациенток с высоким уровнем провоспалительных цитокинов наблюдается более выраженная гипоксическая дисфункция плаценты [119,Р.631-634]. Провоспалительные цитокины, включая TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , активируют эндотелиальные клетки и способствуют высвобождению молекул адгезии, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и нарушению кровотока в плаценте. Исследование Ryzik A. и др. (2023) [123,Р.189-203] показало, что избыток провоспалительных цитокинов может способствовать развитию хронического воспаления в плаценте и нарушению её функции, что ассоциируется с плацентарной недостаточностью. Авторы также указали, что IL-1 β играет ключевую роль в запуске воспалительных каскадов, приводя к эндотелиальной дисфункции и повышенной продукции sFlt-1, что усугубляет ангиогенные нарушения [88,Р.1122-1131; 96,Р.672-683]. и способствуют высвобождению молекул адгезии, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и нарушению кровотока в плаценте [63,Р.303-309; 69,Р.565]. Напротив, противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF- β) играют защитную роль, ограничивая воспалительный процесс и способствуя нормальному развитию плаценты [10,С.5-10; 13,С.25-30]. Дефицит IL-10 ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности [16,С.90-99].

Ключевыми медиаторами ангиогенеза в плаценте являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и их антагонист растворимый рецептор sFlt-1. Дисбаланс между PlGF и sFlt-1

приводит к нарушению васкуляризации плаценты, снижению перфузии и гипоксии плода [47,Р.629-634]. Повышенная экспрессия sFlt-1 блокирует VEGF-зависимые сигнальные пути, что препятствует нормальному развитию сосудистой сети плаценты и приводит к её преждевременному старению [53,Р.983-990].

Нарушения врожденного иммунитета также играют значительную роль в патогенезе ПД. Дисфункция натуральных киллеров (uNK-клеток), находящихся в децидуальной ткани, приводит к неадекватной адаптации сосудистой сети плаценты. По данным Yan N. и др. (2017), недостаточная активность uNK-клеток связана с нарушением трансформации спиральных артерий, что приводит к гипоперфузии плаценты. Авторы отмечают, что это сопровождается снижением VEGF-зависимого ангиогенеза и развитием эндотелиальной дисфункции. Исследование Tilburgs T. и соавт. (2019) подтвердило, что изменения в популяции uNK-клеток у женщин с преэклампсией и плацентарной недостаточностью связаны с изменённой продукцией цитокинов и нарушением сосудистой перестройки. В норме uNK-клетки способствуют ремоделированию спиральных артерий, обеспечивая снижение их сопротивления и улучшение маточно-плацентарного кровотока. Однако при иммунопатологических состояниях, таких как антифосфолипидный синдром или аутоиммунные заболевания, отмечается недостаточность uNK-клеточной активности, что приводит к гипоперфузии плаценты и задержке внутриутробного развития плода. Исследования Lash G.E. и др. (2021) также подтвердили, что у пациенток с плацентарной недостаточностью наблюдается дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными молекулами, регулируемые uNK-клетками, что вносит значительный вклад в патологию плацентарной циркуляции.. Дисфункция натуральных киллеров (uNK-клеток), находящихся в децидуальной ткани, приводит к неадекватной адаптации сосудистой сети плаценты. По данным Yan N. и др. (2017) [62,Р.1-10; 74,Р.1955-1959; 99,Р.354], недостаточная активность uNK-клеток связана с нарушением трансформации спиральных

артерий, что приводит к гипоперфузии плаценты. Авторы отмечают, что это сопровождается снижением VEGF-зависимого ангиогенеза и развитием эндотелиальной дисфункции [101,Р.277-281; 108,Р.179-187]., приводит к неадекватной адаптации сосудистой сети плаценты. В норме uNK-клетки способствуют ремоделированию спиральных артерий, обеспечивая снижение их сопротивления и улучшение маточно-плацентарного кровотока [139,Р.13-19]. Однако при иммунопатологических состояниях, таких как антифосфолипидный синдром или аутоиммунные заболевания, отмечается недостаточность uNK-клеточной активности, что приводит к гипоперфузии плаценты и задержке внутриутробного развития плода [153,Р.104-106].

Гуморальные механизмы иммунного ответа также вносят вклад в развитие ПД. Обнаружение антифосфолипидных антител, антинуклеарных антител и циркулирующих иммунных комплексов коррелирует с повышенным риском плацентарной недостаточности [157,Р.120-133]. Антифосфолипидные антитела инициируют гиперкоагуляцию в плацентарных сосудах, что способствует тромбообразованию, инфарктам плаценты и фиброзу ворсин хориона. Исследование Zhang H. и др. (2020) [146, Р.7] показало, что у женщин с антифосфолипидным синдромом наблюдается значительное повышение маркеров тромбоза, таких как D-димер и протромбиновый индекс, что коррелирует с риском плацентарной недостаточности [145,Р.1-10]. в плацентарных сосудах, что способствует тромбообразованию, инфарктам плаценты и фиброзу ворсин хориона [147, Р.213-220; 150, Р.346-352]. Нарушение коагуляционно-фибринолитического баланса усиливает плацентарную гипоксию, создавая предпосылки для развития тяжелых форм преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности [159, Р.1-8].

Отдельное значение в патогенезе ПД имеют аутоиммунные и аллоиммунные реакции, возникающие при несовместимости по антигенам HLA-типирования между матерью и плодом [132, Р.177-181; 144, Р.128]. Недостаточность аллотолерантности сопровождается активацией

цитотоксических Т-лимфоцитов и усиленной продукцией воспалительных медиаторов, что приводит к повреждению эндотелия сосудов плаценты и нарушению микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе [81,Р.871-880].

Таким образом, иммунологические факторы играют определяющую роль в патогенезе плацентарной дисфункции. Дисбаланс между провоспалительными и иммунорегуляторными медиаторами, нарушение механизмов иммунной толерантности, аутоиммунные и аллоиммунные реакции способствуют формированию плацентарной гипоперфузии, гипоксии плода и эндотелиальной дисфункции, что определяет тяжесть клинического течения данного патологического состояния. Изучение механизмов иммунного ответа в гестации открывает перспективы для разработки патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения плацентарной недостаточности, направленных на восстановление иммунного гомеостаза и улучшение перинатального прогноза [55,Р.682; 61,Р.139-145; 68, Р.11].

1.4. Современные подходы к решению проблемы плацентарной дисфункции у беременных женщин

Плацентарная дисфункция представляет собой сложное патологическое состояние, характеризующееся нарушением процессов ангиогенеза, обмена веществ между матерью и плодом, а также изменениями в функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса [69, Р.565]. В условиях нарушения маточно-плацентарного кровотока наблюдается дестабилизация микроциркуляции, что влечёт за собой гипоксическое повреждение тканей, нарушение транспорта кислорода и питательных веществ, а также каскад адаптационных механизмов, направленных на компенсацию возникающих дефицитов [76, Р.177-182; 83, Р.338].

Современные методы диагностики плацентарной дисфункции основаны на интегративном анализе клинических, инструментальных и лабораторных

параметров, позволяющих оценить степень выраженности патологического процесса и определить наиболее рациональную тактику ведения беременности [26, С.42-49]. Допплерометрия кровотока в маточных артериях и сосудах пуповины позволяет определить параметры гемодинамики в системе мать–плацента–плод, выявить ранние признаки фетоплацентарной недостаточности и спрогнозировать возможные осложнения [22, С.70-78; 29, Р.64]. Исследования Roberts J.M. и соавторов (2020) [30, Р.26-50] подтвердили, что изменения доплерометрических показателей, такие как повышение индекса резистентности в маточных артериях и снижение диастолического кровотока в пупочной артерии, коррелируют с риском развития тяжелых форм плацентарной недостаточности. Количественное определение биохимических маркеров, таких как растворимый fms-подобный тирозинкиназа-1 (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PlGF) и эндоглин, способствует раннему выявлению дисбаланса ангиогенных факторов, лежащего в основе плацентарной патологии [3,С.13-17; 20, С.176]. Работа Levine R.J. и соавторов (2019) [47, Р.629-634] показала, что соотношение sFlt-1/PlGF является высокоинформативным предиктором риска преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности, что делает его перспективным маркером для персонализированного подхода к ведению беременных с высоким риском осложнений.

Плацентарная недостаточность (ПН) представляет симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения как со стороны плаценты, так и со стороны плода вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений [1]. ПН – частое осложнение беременности, сопровождается гипоксией, задержкой развития плода, нарушениями структуры и функции его жизненно важных органов, а также является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Разнообразие вариантов проявления ПН, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих

факторов, а также от степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы мать-плацента-плод [3]. К сожалению, на начальном этапе развития ПН клинические признаки могут быть выражены слабо или отсутствовать. До настоящего времени дискуссионными остаются вопросы этиологии и патогенеза ПН. Широко обсуждается инфекционный аспект ПН, немаловажное значение отводится врожденным тромбофилиям и ряду других патологических состояний [4]. При этом значимый вклад в развитие ПН может вносить недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), представляющая собой синдром, обусловленный нарушением строения и формирования соединительной ткани [5]. По данным литературы, патология беременности у женщин с НДСТ встречается значительно чаще по сравнению со здоровыми женщинами [6]. Известно, что НДСТ может возникать не только вследствие генетических дефектов в коллагеновых волокнах, но также из-за нарушений биосинтеза, секреции, сборки, ремоделирования коллагенов [7]. Ремоделирование (то есть деградация или протеолиз) коллагеновых волокон внеклеточного матрикса происходит при участии матриксных металлопротеиназ (ММП) [8]. Активность различных ММП имеет чрезвычайно широкий спектр биологических последствий, поскольку они деградируют большинство компонентов внеклеточного матрикса: интерстициальные коллагены и коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин и др. [9, 10].

Иммунологические факторы играют центральную роль в развитии плацентарной дисфункции, поскольку нарушение иммунного баланса приводит к аномальной инвазии трофобласта и нарушению адаптации спиральных артерий [41, P.1753; 83, P.338]. В норме гестационный процесс сопровождается преобладанием противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β), что способствует формированию иммунной толерантности и предотвращает отторжение плода [36, P.208-215]. Однако при патологических

состояниях отмечается гиперактивация Th1-опосредованного иммунного ответа с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IFN- γ), что инициирует воспалительную реакцию и эндотелиальную дисфункцию [20, С.176]. Такой дисбаланс способствует нарушению плацентарного ангиогенеза, гипоперфузии и формированию хронической гипоксии плода [22, С.70-78].

Современная медицина уделяет особое внимание изучению иммунных аспектов плацентарной недостаточности, поскольку понимание механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток и плацентарных структур открывает новые горизонты в разработке терапевтических стратегий [69, P.565, 83, P.338]. Недавние исследования показали, что повышение уровня Th17-клеток и IL-17 ассоциируется с выраженной эндотелиальной дисфункцией, нарушением васкуляризации плаценты и риском развития преэклампсии [40, P.259; 87, P.1-10]. Работы Smith S.D. и соавторов (2021) [131, P.1447-1451] подтвердили, что у женщин с плацентарной недостаточностью отмечается дисбаланс между регуляторными Т-клетками (Treg) и эффекторными Th17-клетками, что обуславливает персистирующую воспалительную реакцию. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что модуляция иммунного ответа, направленная на снижение активности Th1/Th17-осей и повышение уровня Treg-клеток, может стать перспективным направлением в лечении плацентарной дисфункции [143, P.33-38].

Патогенетически обоснованные подходы к лечению плацентарной дисфункции направлены на восстановление адекватного кровоснабжения плаценты, коррекцию сосудистых нарушений и оптимизацию метаболической поддержки плода [154, P.302-312]. В настоящее время активно исследуется эффективность препаратов, модулирующих ангиогенез, включая антагонисты sFlt-1 и рекомбинантные аналоги PlGF, которые способствуют улучшению васкуляризации плацентарной ткани [149, P.723-728]. Исследования Karumanchi S.A. и соавторов (2018) [167, P.261-267] подтвердили, что дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, особенно

увеличение уровня sFlt-1, играет критическую роль в патогенезе плацентарной недостаточности и может быть использован в качестве мишени для терапии. Иммуноterapia с применением внутривенного иммуноглобулина, введение низкомолекулярных гепаринов и антиагрегантов представляют собой перспективные стратегии, направленные на снижение выраженности воспалительной реакции и предотвращение тромботических осложнений [94, P.2033-2039]. Работы von Dadelszen P. и коллег (2019) [79, P.530-537] показали, что терапия антиоксидантами и противовоспалительными средствами может эффективно уменьшать оксидативный стресс и снижать уровень воспалительных цитокинов в фетоплацентарном комплексе, что оказывает защитное действие на сосудистый эндотелий. Дополнительно изучается потенциал использования таргетных препаратов, блокирующих провоспалительные медиаторы, что может стать инновационным направлением в лечении хронической плацентарной недостаточности [71, P.37-44; 82, P.44-58; 108, P.179-187].

Актуальными направлениями научных исследований в области плацентарной медицины являются внедрение неинвазивных технологий мониторинга состояния плаценты, разработка персонализированных методов терапии с учётом индивидуального профиля риска пациентки и применение инновационных биоинженерных подходов для коррекции сосудистых нарушений [120, P.9378]. Введение в клиническую практику передовых молекулярных методов, таких как секвенирование нового поколения для изучения экспрессии генов, кодирующих ангиогенные и воспалительные медиаторы, открывает новые перспективы для ранней диагностики и таргетного лечения плацентарной дисфункции [135, P.303-311; 153, P.104-106]. В условиях продолжающегося прогресса в области репродуктивной медицины совершенствование стратегий профилактики и лечения нарушений плацентарного кровообращения остаётся одним из ключевых направлений современной перинатологии [161, P.173-192; 166, P.419-424].

Таким образом, клинико-иммунологические критерии развития эндотелиальной дисфункции при нарушении маточно-плацентарно-плодового кровотока являются важным элементом в понимании механизмов, лежащих в основе плацентарной патологии. Совокупность факторов, включающих иммунологические, сосудистые и ангиогенные изменения, формирует сложную систему регуляции, нарушение которой приводит к плацентарной недостаточности и серьёзным перинатальным последствиям.

Иммунологическая составляющая играет центральную роль в развитии плацентарной дисфункции, определяя степень адаптации трофобласта, характер взаимодействия иммунных клеток и степень воспалительного ответа. Дисбаланс между провоспалительными и иммунорегуляторными механизмами создаёт условия для гипоксического повреждения плаценты и формирования эндотелиальной дисфункции. Новейшие исследования в области иммунологии беременности показывают, что воздействие на иммунную регуляцию может стать перспективным направлением в профилактике и коррекции плацентарной недостаточности.

Современная медицина делает акцент на развитии комплексных диагностических и терапевтических стратегий, направленных на раннее выявление патологических изменений и минимизацию их последствий. Персонализированные подходы, учитывающие генетические и иммунологические особенности пациенток, открывают новые возможности для предупреждения осложнений беременности. Внедрение инновационных методов коррекции сосудистых нарушений, таргетной иммуномодуляции и ангиопротекции становится приоритетным направлением в борьбе с плацентарной дисфункцией, позволяя улучшить прогноз для матери и плода.

Детальное изучение структуры ПС в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) свидетельствует о том, что существует явная диспропорция, повторяющаяся из года в год, в составляющих ПС, когда мертворождаемость превышает раннюю неонатальную смертность (РНС), и данная диспропорция не имеет тенденции к снижению, а, напротив, увеличивается. Так, в ДФО

мертворождаемость превышала РНС в 2016 г. в 2,86 раза; в 2017 г. — в 3,15 раза, а в 2018 г. — в 4 раза [2, 3]. Аналогичная ситуация сохраняется и в целом по РФ: в 2016 г. данная пропорция соответствовала 2,6; в 2017 г. — 2,88 [1—3]. Высокая мертворождаемость является следствием неэффективных антенатальных мероприятий по профилактике и лечению патологии, приводящей к развитию плацентарной недостаточности (ПН). ПН является одним из наиболее распространенных осложнений беременности. Несмотря на успехи современного акушерства и перинатологии, она занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. ПН также является одной из наиболее частых причин нарушения адаптации новорожденных. Плацентарная дисфункция, в свою очередь, служит основной причиной внутриутробной гипоксии, синдрома задержки роста плода (ЗРП), обуславливая высокую заболеваемость новорожденных. Частота П.Н. составляет 49% в структуре акушерских осложнений. До настоящего времени отсутствует единство взглядов на ведение беременных с данным осложнением, особенно с точки зрения состояния фетоплацентарной системы. Дискутируется вопрос о лечении, сроках и методах родоразрешения беременных. Актуальным остается изучение адаптационных и компенсаторных изменений в плаценте на ультраструктурном уровне с последующей разработкой подходов к коррекции этих процессов [4—6].

Результаты фундаментальных исследований, выполненных в последние годы, показали, что формирование внутриутробного страдания закладывается в ранние сроки гестации, когда неблагополучие организма женщины, состояние эндо- и миометрия обуславливают неполноценное формирование эмбриона, плода и внезародышевых структур: околоплодной среды, пуповины, плаценты, плацентарного ложа [7].

Глава II. ОБЪЕМ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследование всех пациенток проводилось согласно стандартам ведения беременных женщин, включающего в себя: акушерско-гинекологический анамнез, общий осмотр для исключения соматических заболеваний, акушерский осмотр. Общие принятые методы исследования – группа крови и резус принадлежность, общий анализ кров и и мочи, кровь на RW, HBsAg, ВИЧ, биохимическое исследование крови ((β - ХГЧ, PAPP-A, α -ФП, общий белок, мочевины, креатинин, холестерин, билирубин общий, АЛТ, АСТ, мочевины, С-реактивный белок), коагулограмма (Д-димер, протромбиновый индекс, протромбиновое время, протромбиновое отношение, международное нормализованное отношение, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, растворимый фибринмономерный комплекс), микроскопическое исследование мазка из влагалища. Инструментальные методы включали в себя УЗИ матки, плаценты и плода.

Пациенткам после 22 недель гестации до момента родоразрешения проводили динамическое ультразвуковое наблюдение каждые 4 недели, при отсутствии показаний для более частых исследований. Исследование включало в себя определение положения плода, измерение фетометрических показателей, оценка околоплодных вод, зрелость плаценты и структурные особенности. УЗИ с измерением бипариентального размера головки плода,

окружности живота, длины бедренной кости с вычислением предполагаемой массы плода позволило определить соответствие фетометрических показателей сроку беременности, а также выявления ограничения роста плода. Предполагаемая масса плода определялась автоматически с использованием компьютерной программы ультразвукового прибора на основании предварительно измеренных фетометрических параметров при помощи формулы расчета Hadlock.

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковая диагностика для оценки функционального состояния системы мать-плацента-плод.

Для оценки функционального состояния материнско-плацентарно-плодовой системы на основании доплерометрического исследования изучали кровотоки в маточных артериях и системе пуповины. Ультразвуковое исследование маточно-плацентарного кровотока является неинвазивным инструментальным методом исследования, направленным на определение его гемодинамических показателей и возникающих при этом патологических нарушений, и их причин. Выявленные изменения гемодинамики матки, плаценты и плода оценивали по классификации (М.И.Агеев., 2004). Наши исследования проводились с помощью прибора ультразвуковой диагностики, доплерометрии.

Допплерометрические методы исследования проводились в Жондорском районном медицинском объединении и Перинатальном центре Сурхандарьинской области. При этом изучали показатели маточно-плацентарного, плодно-плацентарного, пупочной и маточной артерий. Исследования проводились во II и III триместрах беременности, т.е. в сроках гестации 22-28 и 29-38 нед, использовались следующие показатели:

Систолюдиастолическое отношение (СДО) S/D – (StuaPt&DPumm, 1980), где S – максимальное значение кривой в систолу, D – минимальное значение в диастолу.

Пульсационный индекс (ПИ) - индекс Пурсело (Pourcelot, 1974) - отношение разницы максимальной систолической (V_{ps}) и конечно-диастолической скоростей (V_{ed}) к средней скорости ($TAMX$).

$$PI = \frac{V_{systolic} - V_{diastolic}}{V_{mean}}$$

Индекс резистентности (RI, индекс Геслинга) представляет собой отношение разницы максимальной систолической (A) и конечно-диастолической скоростей (B) к максимальной систолической скорости. ИР отражает состояние микроциркуляторной системы (тонус, состояние стенок артериол и капилляров).

$$ИР = \frac{A - B}{A}$$

2.2.2. Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проводили изучением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α , MCP-1, ИФН γ), ростовых факторов и уровня эндокана-1 в сыворотке периферической крови. Забор крови проводили из локтевой вены, образцы крови помещали в стерильные вакуумные пробирки для получения сыворотки с диоксидом кремния в качестве активатора свертывания. После забора крови однократно переворачивали пробирку для контакта крови с активатором свертывания и оставляли на 20-30 минут в вертикальном положении при комнатной температуре. Затем центрифугировали пробирку со свернувшейся кровью в течение 10 мин с ускорением 1500 G (3000 оборотов в мин). После этого образцы сыворотки разливали при помощи дозатора одноканального DRAGONLAB фиксированного объема 1000 мкл в конические пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл. Хранили образцы при температуре -20 $^{\circ}$ C до проведения анализа. Исследования выполняли на иммуноферментном анализаторе фирмы HUMAREADER HS (Germany).

Определение уровня цитокинов

Интерлейкины определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Принцип работы набора. В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы по два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к изучаемым цитокинам. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный интерлейкин взаимодействует с конъюгатом вторых антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству интерлейкина в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация соответствующего интерлейкина в определяемых образцах. Использован тест набор АО «Вектор Бест», Новосибирск, РФ.

Определение уровня ростовых факторов

Всем женщинам, участвовавшим в исследовании произведен забор венозной крови с целью определения концентрации ростового фактора TGF β – трансформирующий фактор роста и ангиогенных факторов (VEGF A, sFlt-1, PLGF и их соотношение, sFlt-1/ PLGF) в сыворотке. Использован тест набор «DRG» Systems, USA. Соотношение sFlt-1/ PLGF рассчитывали путем деления значений sFlt-1 на значение PLGF.

Определение уровня эндокана-1

Эндокан-1 (Endocan-1), также известный как ESM-1 (Endothelial Cell-Specific Molecule 1), — это протеин, который экспрессируется преимущественно в эндотелиальных клетках. Определяется в сыворотке крови методом ИФА, производство тест-системы «БиоХимМак». Этот набор основан на методе обнаружения двойных антител-сэндвич ELISA и занимает 4 часа анализа. Микропланшет, предоставленный в этом наборе, предварительно покрыт антителом против ESM1. Добавить стандарт и должным образом разбавленный образец в соответствующую лунку. После инкубации промыть несвязанные компоненты. Добавить биотинилированное антитело обнаружения. Затем оно связывается с ESM1, связанным с предварительно покрытым антителом. Промыть несвязанные компоненты и добавить конъюгат HRP-стрептавидина (SABC). Снова промыть несвязанные компоненты и добавить раствор субстрата TMB. Затем TMB катализировался HRP для получения продукта синего цвета, который стал желтым после добавления стоп-раствора. Считать поглощение OD при 450 нм в ридере для микропланшетов. Рассчитывается концентрация ESM1 в образце, построив стандартную кривую. Концентрация целевого вещества пропорциональна значению OD450. Диапазон: 15,625 – 1000 пг/мл. Чувствительность – 9,375 пг/мл.

Статистическая обработка материалов

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (δ), стандартной ошибки (m), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверным при уровне значимости $P < 0,05$.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Плацентарная недостаточность (ПН) представляет собой одно из наиболее серьёзных осложнений беременности, оказывая значительное влияние на внутриутробное развитие плода и общее состояние матери. Данная патология характеризуется нарушением функциональной активности плаценты, приводящим к дефициту кислорода, питательных веществ и других жизненно важных субстратов, необходимых для нормального роста и развития плода. Согласно данным ряда исследований, ПН является одним из ключевых факторов, способствующих задержке внутриутробного развития, формированию хронической гипоксии плода, а также повышению перинатальной и неонатальной заболеваемости [31, P.131-2].

Многообразие клинических проявлений ПН и её способность развиваться на фоне различных соматических и акушерских патологий значительно осложняют своевременную диагностику данного состояния. ПН может развиваться как в ранние сроки беременности вследствие нарушения процессов плацентации, так и на более поздних этапах гестации на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Доказано, что значительная роль в формировании данной патологии принадлежит неблагоприятному

акушерскому анамнезу, соматическим заболеваниям матери, эндокринным нарушениям и инфекционным процессам [38, P.551-8].

Клинико-анамнестическое исследование беременных с ПН имеет важное значение в выявлении факторов риска и предрасполагающих состояний. Анализ данных о сопутствующих заболеваниях, особенностях репродуктивной функции и социально-бытовых условиях пациенток позволяет установить механизмы формирования плацентарной дисфункции и определить тактику её профилактики и коррекции [52, P.291-310].

В современных условиях особую значимость приобретает комплексный подход к оценке состояния беременных женщин, включающий анализ анамнестических данных, динамическое наблюдение за течением беременности и оценку показателей фетоплацентарного кровотока. Такой подход позволяет своевременно выявлять предрасполагающие факторы, проводить профилактику осложнений и снижать частоту неблагоприятных исходов беременности [61, P.139-145].

Изучение клинико-анамнестических характеристик беременных женщин с ПН является важным звеном в комплексной диагностике и прогнозировании данной патологии. Этот подход способствует формированию персонализированных программ ведения беременности, что имеет принципиальное значение для улучшения перинатальных исходов.

3.1. Анализ клинико-анамнестических данных беременных женщин с развитием плацентарной недостаточности, проживающих в Сурхандарьинской области

Изучение клинико-анамнестических данных является важным этапом комплексного анализа факторов, способствующих развитию плацентарной недостаточности. Проведение ретроспективного анализа медицинской документации беременных женщин позволяет выявить значимые предрасполагающие факторы и проследить динамику распространённости данной патологии. Учитывая высокую значимость плацентарной недостаточности в структуре перинатальных осложнений, исследование

факторов риска и особенностей течения беременности при данной патологии приобретает особую актуальность.

Проведен анализ данных 93 беременных женщин в сроках от 28 до 38 недель гестации, которые были распределены на три группы в зависимости от стадии плацентарной недостаточности. В первую группу вошли 37 беременных со стадией 1а плацентарной недостаточности, во вторую группу — 32 пациентки со стадией 1b, а третью группу составили 24 женщины с II стадией ПН. Для сравнительного анализа контрольную группу составили 50 женщин с физиологически протекающей беременностью, находившихся в аналогичных сроках гестации.

Такой подход позволил более детально проанализировать клиничко-анамнестические особенности каждой из групп, выявить специфические закономерности, связанные с различными стадиями плацентарной недостаточности, и установить факторы риска, оказывающие наиболее выраженное влияние на её развитие., направленных на снижение риска плацентарной недостаточности и её осложнений.

Анализ клиничко-анамнестических данных беременных женщин с плацентарной недостаточностью включал комплексное изучение сведений, собранных в ходе детального опроса пациенток и изучения их медицинской документации. Сбор анамнестических данных был проведён с целью выявления факторов риска, предрасполагающих к развитию плацентарной недостаточности, а также для выявления возможных патофизиологических механизмов, влияющих на прогрессирование данной патологии. Особое внимание уделялось возрастным характеристикам пациенток, их социальным и профессиональным условиям, наличию вредных привычек, а также экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям. Такой подход позволил систематизировать информацию и выявить наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на развитие различных стадий плацентарной недостаточности.

Возрастной состав обследованных пациенток оказался значимым фактором, влияющим на тяжесть плацентарной недостаточности. Средний возраст женщин первой группы составил $26,8 \pm 3,5$ лет, второй группы — $28,4 \pm 3,9$ лет, а третьей группы — $30,1 \pm 4,2$ лет, что указывает на тенденцию к увеличению возраста пациенток по мере утяжеления плацентарной недостаточности. Средний возраст по всем группам составил $28,0 \pm 3,9$ лет, что позволяет предположить, что возрастное увеличение риска ПН может быть связано с накоплением соматических заболеваний, ухудшением сосудистых механизмов и снижением компенсаторных резервов организма. В контрольной группе средний возраст составил $26,3 \pm 3,2$ лет, что подтверждает наличие возрастной зависимости в прогрессировании данной патологии.

Жизненные и профессиональные условия также оказались важным фактором, влияющим на течение беременности. Среди пациенток с II стадией ПН значительная часть женщин имела повышенные физические и эмоциональные нагрузки на рабочем месте, что способствовало увеличению стрессорного фона и усугублению сосудистых нарушений. Среди пациенток первой группы условия труда в большинстве случаев характеризовались умеренной нагрузкой, что, возможно, ограничивало тяжесть патологического процесса. Кроме того, неблагоприятные социально-бытовые условия, такие как недостаточное питание, несоблюдение режима труда и отдыха, отмечались у 18,4% женщин первой группы, у 31,3% пациенток второй группы и у 41,7% женщин с II стадией ПН.

При анализе факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование плацентарной недостаточности, особое внимание было уделено вредным привычкам и социально-бытовым условиям пациенток. Хотя в Узбекистане активное курение среди женщин встречается крайне редко, определённое влияние на состояние фетоплацентарной системы может оказывать пассивное курение. Среди пациенток с ПН факты частого пребывания в условиях табачного дыма отмечались у 12,3% женщин первой группы, у 18,7% пациенток второй группы и у 25,6% женщин третьей группы.

В контрольной группе данный показатель был значительно ниже и составил 3,1%.

Пассивное курение является значимым фактором риска, поскольку воздействие никотина и других токсичных веществ приводит к спазму сосудов, нарушению микроциркуляции и снижению оксигенации тканей. Это, в свою очередь, усугубляет процессы гипоксии у плода и способствует формированию плацентарной недостаточности, особенно на фоне уже имеющихся гемодинамических нарушений.

Среди экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречалась железодефицитная анемия, диагностированная у 92,1% женщин первой группы, у 96,8% пациенток второй группы и у 100% пациенток третьей группы. Анемия усугубляет гипоксическое состояние плода, нарушая процессы транспорта кислорода и ухудшая фетоплацентарный кровоток. Повышенная распространённость анемии среди пациенток с прогрессирующими стадиями ПН может быть обусловлена как дефицитом железа, возникающим вследствие повышенных потребностей организма во время беременности, так и снижением адаптационных возможностей системы кровообращения при наличии сосудистых нарушений. Снижение объёма циркулирующих эритроцитов на фоне анемии усиливает тканевую гипоксию и нарушает процесс передачи кислорода к плоду, что усугубляет степень фетоплацентарной недостаточности и создаёт предпосылки для формирования задержки внутриутробного развития плода.

Ожирение выявлялось преимущественно у женщин с более тяжёлыми формами ПН: в первой группе данный показатель составил 10,5%, во второй группе — 18,7%, а среди пациенток третьей группы — 25%. Повышенная частота ожирения среди пациенток с более тяжёлыми формами ПН может быть связана с метаболическими нарушениями, оказывающими негативное влияние на сосудистый тонус и эндотелиальную функцию. Это связано с тем, что ожирение сопровождается эндотелиальной дисфункцией, нарушением

метаболических процессов и повышенной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, что ухудшает плацентарную перфузию.

Патология щитовидной железы была выявлена у 21,1% пациенток первой группы, у 34,4% женщин второй группы и у 45,8% пациенток третьей группы. Данная патология, сопровождающаяся изменением гормонального фона, влияет на процессы сосудистой регуляции, что может значительно усугублять тяжесть плацентарной недостаточности.

Значительное влияние на течение беременности оказывали и инфекционные процессы. Так, ИППП диагностированы у 26,3% женщин первой группы, у 34,4% пациенток второй группы и у 45,8% женщин третьей группы. Вирусные инфекции (герпетическая инфекция, ЦМВ и их сочетания) также чаще встречались у женщин с ПН по мере утяжеления состояния: у 36,8%, 46,9% и 54,2% женщин первой, второй и третьей групп соответственно. Выявленная закономерность подчёркивает значимость инфекционного фактора в патогенезе сосудистых нарушений.

Воспалительные заболевания гениталий играли важную роль в ухудшении репродуктивного здоровья и формировании ПН. Кольпит был зафиксирован у 34,2% пациенток первой группы, у 50% женщин второй группы и у 62,5% пациенток третьей группы. Воспалительные заболевания придатков были зарегистрированы у 47,4%, 59,4% и 70,8% женщин в группах с 1а, 1b и II стадиями ПН соответственно. Эндометрит чаще встречался у женщин с тяжёлыми формами ПН (у 66,7% пациенток третьей группы).

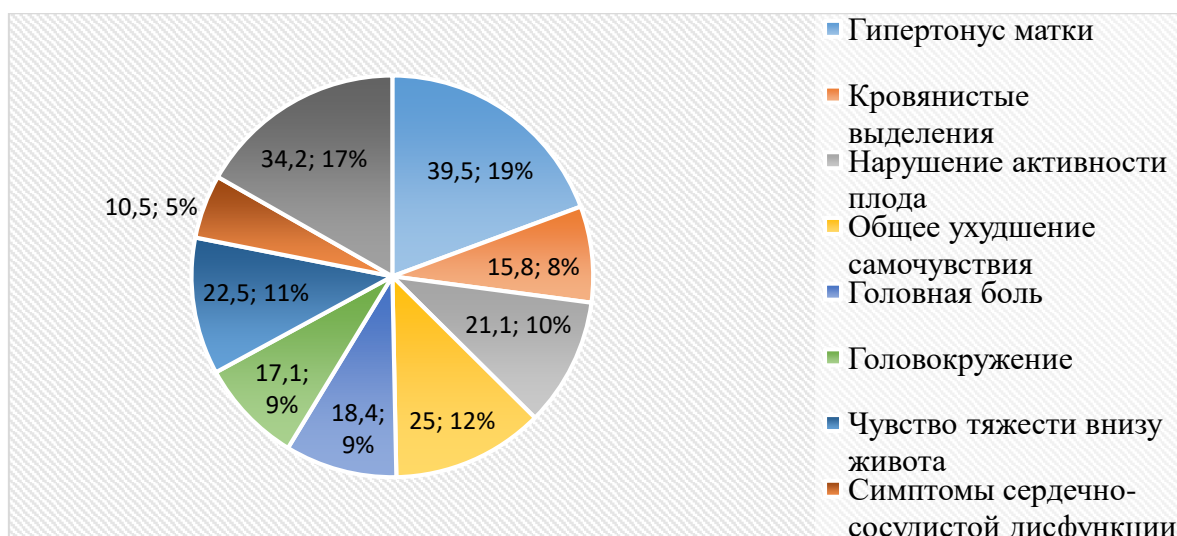


Рис.3.1. Распределение жалоб у пациенток в первой группы

Проведённый анализ показал, что выраженность клиничко-анамнестических факторов увеличивается по мере прогрессирования плацентарной недостаточности. Возраст пациенток, условия труда, наличие вредных привычек, а также широкий спектр экстрагенитальных и гинекологических заболеваний оказывают значительное влияние на формирование и прогрессирование данной патологии. Эти данные подчёркивают важность комплексного подхода к диагностике, профилактике и ведению беременных женщин с ПН, что требует особого внимания со стороны специалистов.

Анализ жалоб пациенток с плацентарной недостаточностью представляет собой значимый аспект исследования, позволяющий оценить клинические проявления данной патологии на различных этапах её прогрессирования. Плацентарная недостаточность, являясь одной из ключевых причин нарушений фетоплацентарного кровотока, сопровождается выраженной симптоматикой, которая отражает степень функциональных нарушений плаценты и общее состояние беременной женщины.

Таблица 3.1

Частота жалоб пациентов с плацентарной недостаточности.

Жалобы (%)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Боль в животе	34,2	50,0	62,5

Гипертонус матки	39,5	56,3	75,0
Кровянистые выделения	15,8	25,0	37,5
Нарушение активности плода	21,1	34,4	45,8
Общее ухудшение самочувствия	25,0	40,0	55,0
Головная боль	18,4	30,0	42,0
Головокружение	17,1	28,5	38,9
Чувство тяжести внизу живота	22,5	37,8	50,3
Симптомы сердечно-сосудистой дисфункции	10,5	21,9	33,3

Наиболее частой жалобой среди пациенток с ПН являлась боль в нижней части живота (табл.3.1). Этот симптом был зарегистрирован у 34,2% пациенток первой группы (рис.3.1), у 50% женщин второй группы (рис.3.2) и у 62,5% пациенток третьей группы (рис.3.3). Характер боли варьировал от умеренной тянущей до интенсивной, сопровождающейся выраженным дискомфортом.

Болевой синдром нередко сочетался с повышенным тонусом матки, который отмечался у 39,5% женщин первой группы, у 56,3% пациенток второй группы и у 75% женщин третьей группы. Усиление гипертонуса матки по мере утяжеления ПН свидетельствует о прогрессирующем нарушении сосудистой регуляции и гипоксических изменениях в плаценте, что создаёт угрозу прерывания беременности и требует незамедлительных терапевтических мер.

Выделения из половых путей также являлись распространённой жалобой, причём их характер различался в зависимости от степени выраженности ПН. Кровянистые выделения отмечались у 15,8% пациенток первой группы, у 25% женщин второй группы и у 37,5% пациенток третьей группы. Эти выделения, нередко сопровождающиеся симптомами отслойки плаценты, свидетельствуют о прогрессирующем нарушении целостности плацентарной ткани и ухудшении её перфузии. Наличие выделений требует тщательной оценки состояния плода и контроля динамики фетоплацентарного кровотока для предотвращения возможных осложнений.

Нарушения активности плода, включающие как чрезмерную подвижность, так и отсутствие шевелений, также были характерны для пациенток с ПН. Указанные симптомы отмечались у 21,1% женщин первой группы, у 34,4% пациенток второй группы и у 45,8% пациенток третьей группы. Нарушения двигательной активности плода являются важным маркером гипоксии, отражающим ухудшение газообмена в системе мать-плацента-плод. Эти изменения требуют незамедлительной коррекции и тщательного динамического мониторинга состояния плода.

Кроме специфических акушерских симптомов, пациентки нередко предъявляли жалобы на общее ухудшение самочувствия. Среди них наиболее распространёнными были слабость, повышенная утомляемость, головная боль и головокружение. Эти симптомы чаще отмечались у пациенток второй и третьей групп и были обусловлены нарушением гемодинамических процессов и системной гипоксией. Головная боль, описываемая пациентками как давящая или распирающая, нередко сопровождалась ощущением тяжести в голове, снижением концентрации внимания и раздражительностью, что свидетельствовало о нарушении мозгового кровообращения.

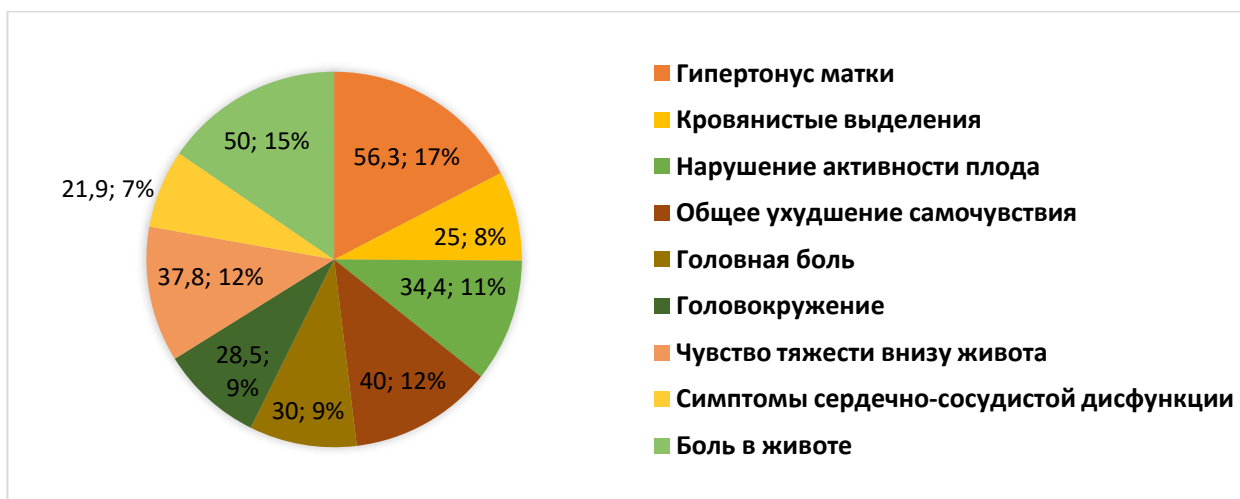


Рис.3.2. Распределение жалоб у пациенток второй группы

Головокружение, зарегистрированное преимущественно у пациенток второй и третьей групп, вероятно, связано с ортостатическими нарушениями и нестабильностью сосудистой регуляции на фоне ухудшения системной

гемодинамики. Этот симптом требовал дополнительной коррекции и оценки состояния сердечно-сосудистой системы для исключения более серьёзных нарушений.

Чувство тяжести внизу живота, обусловленное повышенным тонусом матки и ухудшением микроциркуляции в области малого таза, чаще встречалось у женщин третьей группы, у которых выявлялись наиболее выраженные сосудистые нарушения. Этот симптом нередко сопровождался давлением в области крестца или поясницы, что может свидетельствовать о венозном застое и нарушении лимфодренажной функции.

Дополнительным симптомом, выявленным в ходе анализа жалоб, стали признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, такие как сердцебиение, одышка и чувство нехватки воздуха. Эти жалобы отмечались у 10,5% пациенток первой группы, у 21,9% женщин второй группы и у 33,3% пациенток третьей группы. Выраженность данных симптомов коррелировала с тяжестью ПН и свидетельствовала о нарастающем ухудшении системной циркуляции.

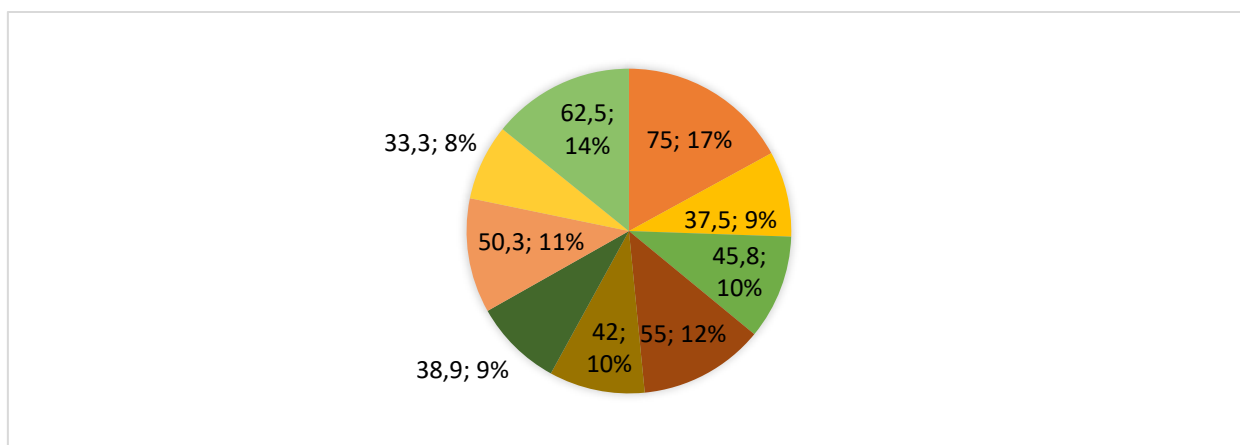


Рис.3.3. Распределение жалоб у пациенток третьей группы

Анализ жалоб пациенток с плацентарной недостаточностью выявил широкий спектр клинических проявлений, которые отражали степень тяжести сосудистых нарушений и системных изменений в организме беременных женщин. Данные результаты подчёркивают важность всестороннего анализа жалоб в диагностике ПН, что позволяет своевременно выявить признаки

декомпенсации фетоплацентарной системы и определить оптимальные тактики ведения пациенток с данной патологией.

Комплексная оценка состояния беременной женщины и её плода является важным этапом ведения беременности, особенно в условиях осложнённого течения гестационного процесса. При подозрении на развитие плацентарной недостаточности физикальное обследование становится важнейшим инструментом для выявления ранних признаков нарушений внутриутробного развития плода. Плацентарная недостаточность, как патология, сопровождающаяся прогрессирующим ухудшением маточно-плацентарного кровотока и гипоксией плода, требует внимательной оценки состояния как матери, так и её будущего ребёнка. Проведение физикального обследования позволяет объективизировать состояние пациентки, оценить параметры её физического развития и динамику изменений, а также выявить возможные признаки задержки внутриутробного развития плода, что крайне важно для своевременной коррекции и профилактики осложнений.

Одним из значимых параметров, оценка которого имеет важное клиническое значение, является окружность живота. Показатель окружности живота (ОЖ) позволяет судить о динамике роста плода и объёме околоплодных вод. У пациенток первой группы средняя окружность живота составила $92,1 \pm 2,7$ см, что соответствовало нормативным показателям для данного срока гестации (рис.3.4). Во второй группе данный показатель был несколько ниже — $89,4 \pm 3,1$ см, что свидетельствовало о возможной тенденции к гипотрофии плода или снижению объёма околоплодных вод.

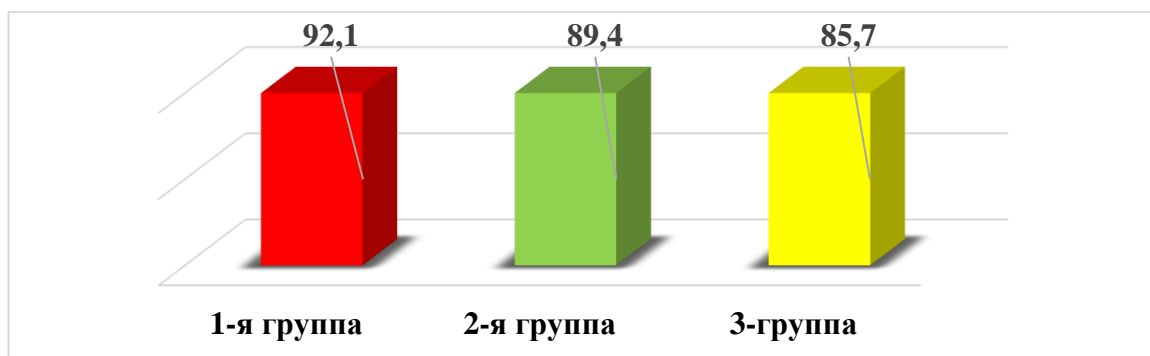


Рис.3.4. Окружность живота у пациенток с ПН (см.)

У пациенток третьей группы окружность живота оказалась ещё более выражено сниженной и составила $85,7 \pm 3,6$ см, что указывает на выраженные нарушения фетоплацентарного кровотока и возможную задержку внутриутробного развития плода (ЗВРП).

Не менее важным параметром является масса тела беременных женщин. Средний вес пациенток в первой группе составил $70,4 \pm 4,5$ кг, во второй группе — $68,1 \pm 3,8$ кг, а в третьей группе — $65,3 \pm 3,2$ кг (рис.3.5).

Для оценки динамических изменений массы тела была проведена сравнительная характеристика с исходными показателями до наступления беременности. Установлено, что средняя масса тела пациенток первой группы до беременности составляла $63,2 \pm 4,1$ кг, во второй группе — $62,5 \pm 3,8$ кг, а в третьей группе — $61,8 \pm 3,5$ кг (рис.3.6). Сравнительный анализ продемонстрировал, что прибавка массы тела в период гестации у женщин первой группы составила $7,2 \pm 1,4$ кг, во второй группе — $5,6 \pm 1,3$ кг, а в третьей группе — $3,5 \pm 1,1$ кг, что свидетельствует о прогрессивном снижении темпов набора массы тела по мере утяжеления плацентарной недостаточности. Такая динамика может быть обусловлена как нарушением обменных процессов у пациенток, так и ухудшением состояния плода, приводящим к ограничению его роста и недостаточному развитию жировой и мышечной массы.

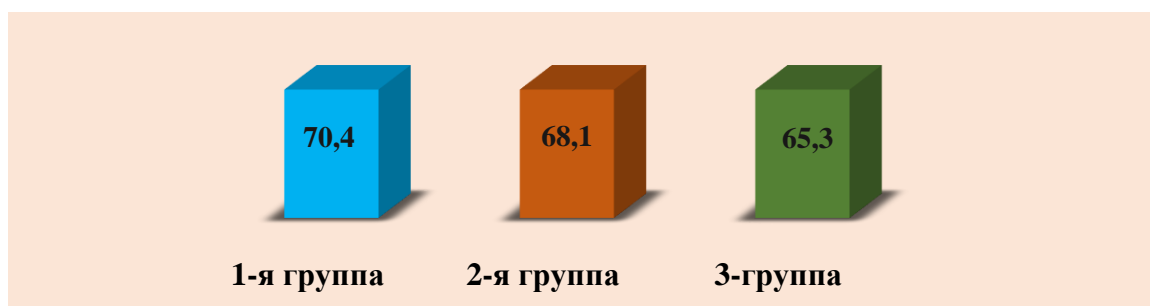


Рис.3.5. Масса тела у пациенток с ПН (кг.)

Состояние дна матки (высота стояния дна матки — ВСДМ) также является важным индикатором состояния беременной и её плода. У пациенток первой группы ВСДМ находилась в пределах $30,8 \pm 1,4$ см, что

соответствовало среднестатистическим показателям для срока беременности 28–30 недель. Во второй группе показатель ВСДМ был несколько ниже — $28,7 \pm 1,5$ см, а в третьей группе ещё более выражено отклонялся от нормы, составляя $26,4 \pm 1,7$ см. Понижение уровня дна матки коррелировало с выраженной задержкой внутриутробного развития плода, свидетельствуя о значительном отставании в динамике роста.

Оценка состояния шейки матки проводилась с целью выявления признаков её укорочения или размягчения, что может указывать на угрозу преждевременных родов. Укорочение шейки матки наблюдалось у 18,4% пациенток первой группы, у 31,3% женщин второй группы и у 47,9% пациенток третьей группы. Данная закономерность демонстрирует, что по мере прогрессирования плацентарной недостаточности возрастает риск преждевременных родов, что требует усиленного мониторинга пациенток с данной патологией.

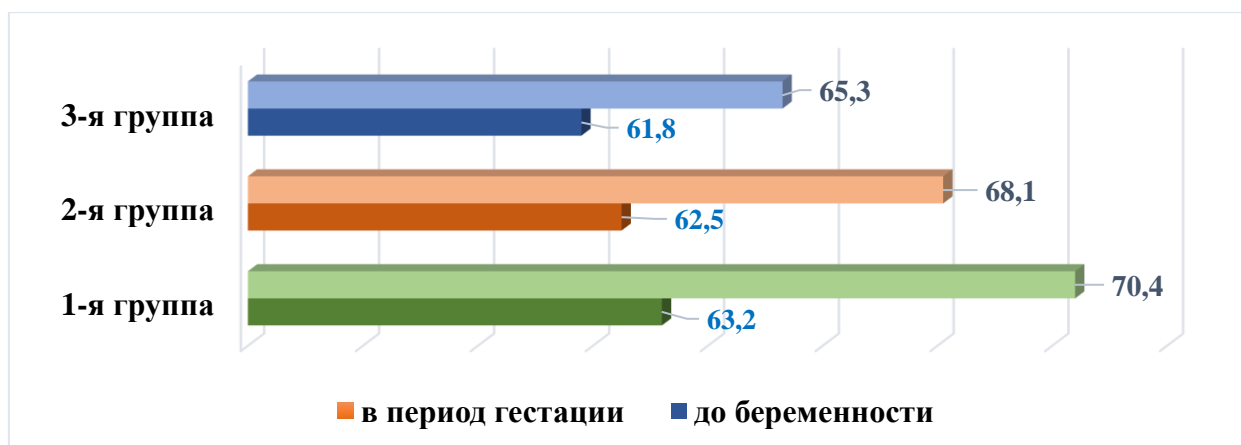


Рис.3.6. Динамика изменения массы тела у пациенток с ПН (кг)

Оценка внутриутробного развития плода показала выраженные различия в зависимости от степени плацентарной недостаточности.

Среди пациенток первой группы задержка внутриутробного развития плода была зафиксирована в 13,2% случаев. Во второй группе этот показатель увеличился до 29,7%, а в третьей группе случаи ЗВРП были наиболее частыми и составляли 52,1%. Наибольшее число случаев ЗВРП в третьей группе объясняется значительными нарушениями маточно-плацентарного кровотока

и выраженной гипоксией, что препятствует нормальной трофике плода и ограничивает его развитие.

Таким образом, результаты физикального обследования продемонстрировали чёткую корреляцию между тяжестью плацентарной недостаточности и степенью нарушений со стороны материнского организма и плода. Снижение окружности живота, уменьшение массы тела, снижение высоты стояния дна матки и увеличение частоты ЗВРП свидетельствуют о прогрессирующей дисфункции плаценты и ухудшении условий внутриутробного развития. Эти параметры следует рассматривать в качестве значимых диагностических критериев при ведении беременных женщин с плацентарной недостаточностью, что позволит своевременно принимать меры по коррекции данной патологии и снижению риска неблагоприятных перинатальных исходов.

3.2. Клинико-лабораторный анализ женщин с развитием плацентарной недостаточности

Анализ клинико-anamnestических данных представляет собой важнейший этап в изучении факторов риска, способствующих развитию плацентарной недостаточности. Комплексная оценка акушерско-гинекологического анамнеза, состояния системы гемостаза и лабораторных показателей позволяет не только выявить предрасполагающие факторы, но и объяснить механизмы формирования данной патологии. Плацентарная недостаточность, как сложный мультифакториальный синдром, формируется в результате совокупности факторов, включающих как нарушения кровообращения, так и патологические изменения в системе свертывания крови, эндотелиальной функции и метаболических процессах.

Особое внимание в исследовании было уделено оценке репродуктивной истории пациенток, поскольку именно этот фактор оказывает значительное влияние на состояние плацентарного кровотока. Анализ выявил, что у женщин с ПН в анамнезе значительно чаще регистрировались случаи осложнённых

беременностей, таких как самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и антенатальная гибель плода. У пациенток первой группы частота подобных осложнений составила 21,1%, у женщин второй группы — 37,5%, а среди пациенток третьей группы данный показатель достиг 52,4%.

Повышенная частота невынашивания беременности среди женщин с более выраженной степенью ПН может быть обусловлена хронической недостаточностью кровотока в маточно-плацентарной системе, приводящей к недостаточной васкуляризации хориона на ранних сроках гестации. Кроме того, у пациенток с выраженной ПН нередко выявлялись случаи хирургических вмешательств на матке (в том числе кесарева сечения и выскабливаний), что могло способствовать формированию грубой рубцовой ткани, нарушающей полноценное прикрепление плодного яйца.

Выявление клинических и лабораторных особенностей пациенток с плацентарной недостаточностью позволило определить ряд характерных изменений, отражающих глубину нарушений в системе маточно-плацентарного кровообращения. Значительное число женщин с ПН столкнулись с угрозой прерывания беременности, проявлявшейся повышенным тонусом матки, кровянистыми выделениями и признаками ишемико-цервикальной недостаточности. Частота этих осложнений увеличивалась по мере прогрессирования ПН, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между нарушением процессов имплантации плодного яйца и последующим развитием патологии.

Анализ общего анализа крови продемонстрировал выраженные изменения в системе кроветворения. Уровень гемоглобина оказался значительно ниже у женщин с выраженной степенью ПН, составляя $97,2 \pm 3,8$ г/л в третьей группе, $105,6 \pm 4,1$ г/л во второй и $112,4 \pm 4,5$ г/л в первой группе (табл.3.2). Одновременно отмечено снижение уровня эритроцитов, достигая $3,6 \pm 0,2 \times 10^{12}/л$ у пациенток с наиболее тяжёлой формой ПН, тогда как у женщин первой группы этот показатель находился на уровне $4,1 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$.

Данные изменения указывают на развитие анемического синдрома, обусловленного сочетанием железодефицита и хронической гипоксии.

Таблица 3.2

Показатели общего анализа у пациенток с ПН

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
Гемоглобин (г/л)	112,4	105,6	97,2	121,3
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,1	3,9	3,6	4,4
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	8,6	9,8	11,2	7,5
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	214,7	194,2	168,3	235,1

Тромбоцитарное звено также подвергалось значительным изменениям: у женщин с тяжёлой формой ПН выявлено снижение тромбоцитов до $168,3 \pm 8,5 \times 10^9/л$, тогда как у пациенток первой группы уровень составлял $214,7 \pm 10,2 \times 10^9/л$. Это может свидетельствовать о развитии синдрома потребления тромбоцитов и нарушении процессов коагуляции, что повышает риск микроциркуляторных расстройств. При этом количество лейкоцитов увеличивалось по мере нарастания тяжести ПН, достигая $11,2 \pm 1,3 \times 10^{12}/л$ в третьей группе против $9,8 \pm 1,2 \times 10^{12}/л$ во второй и $8,6 \pm 1,1 \times 10^{12}/л$ в первой группе, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса, связанного с гипоксическими изменениями.

В анализе мочи (ОАМ) также были выявлены существенные изменения. Протеинурия наблюдалась у 24,3% пациенток с наиболее тяжёлой степенью ПН, у 8,1% женщин второй группы и лишь у 3,6% пациенток первой группы, что свидетельствует о прогрессирующих нарушениях почечной фильтрации. Уровень относительной плотности мочи был ниже у женщин с выраженной ПН, достигая 1008–1010, тогда как у пациенток первой группы этот показатель находился в диапазоне 1012–1015, что указывает на снижение концентрационной способности почек. Увеличение уровня лейкоцитов в моче также коррелировало с тяжестью ПН, достигая 46,2% в третьей группе против 28,6% во второй и 12,1% в первой группе, что может свидетельствовать о воспалительных изменениях в почечной ткани.

Биохимические исследования подтвердили наличие значимых метаболических нарушений, наиболее выраженных у пациенток с тяжёлой формой ПН. Общий белок был снижен и составил $55,4 \pm 2,3$ г/л в третьей группе, $59,8 \pm 2,7$ г/л во второй и $63,1 \pm 3,4$ г/л в первой группе, что отражает нарастающую степень диспротеинемии и нарушения метаболических процессов. При этом уровень альбуминов также демонстрировал аналогичную тенденцию, что может быть обусловлено ухудшением синтетической функции печени и повышенной сосудистой проницаемостью. Остальные показатели биохимического анализа, включая уровень билирубина, активность ферментов печени (АЛТ, АСТ), показатели электролитного обмена (натрий, калий, хлор) и уровень глюкозы, не имели значительных различий между группами, что свидетельствует об их низкой информативности в оценке степени тяжести ПН. Клинико-лабораторный анализ пациенток с плацентарной недостаточностью выявил значительные изменения в системе кроветворения, почечной функции и белковом обмене. По мере прогрессирования патологии наблюдалось усиление анемических, коагулопатических и метаболических нарушений, что подтверждает необходимость комплексного мониторинга этих параметров в динамике беременности. Полученные данные подчёркивают значимость лабораторных показателей как объективных маркеров тяжести ПН, позволяя своевременно выявлять риск развития осложнений и корректировать тактику ведения беременности с целью минимизации неблагоприятных перинатальных исходов.

Диагностика плацентарной недостаточности требует комплексного подхода, основанного на инструментальных методах исследования, позволяющих объективно оценить состояние фетоплацентарного комплекса. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, структурные изменения в плаценте, изменение объёма околоплодных вод и особенности сердечной деятельности плода являются важными критериями, определяющими тяжесть патологического процесса. Анализ данных ультразвукового исследования,

доплерометрии и кардиотокографии даёт возможность своевременно выявить прогрессирующие нарушения, оценить степень адаптации плода к внутриутробным условиям и принять меры для минимизации рисков неблагоприятных перинатальных исходов.

Результаты ультразвукового исследования выявили закономерные изменения в морфометрических характеристиках плаценты в зависимости от тяжести ПН (табл.3.3). В первой группе толщина плаценты находилась в пределах нормы и составляла $34,7 \pm 1,2$ мм, однако во второй группе отмечалось её истончение до $30,3 \pm 1,5$ мм, а в третьей группе этот показатель снижался до $27,6 \pm 1,4$ мм, что свидетельствовало о нарушении процессов трофики и ремоделирования ворсинчатого хориона. Кроме того, у пациенток с выраженной степенью ПН наблюдались изменения структуры плаценты, проявляющиеся повышенной эхогенностью и наличием кальцинатов, что указывало на преждевременное старение плацентарной ткани.

Объём околоплодных вод также демонстрировал значительные различия между группами. В первой группе средний индекс амниотической жидкости (ИАЖ) составил $12,4 \pm 0,8$ см, что соответствовало физиологическим нормам. Во второй группе наблюдалась тенденция к умеренному снижению этого показателя до $9,7 \pm 0,6$ см, а в третьей группе диагностировано выраженное маловодие с ИАЖ $7,2 \pm 0,5$ см, что указывает на нарушение водно-электролитного обмена между плодом и амниотической средой на фоне плацентарной дисфункции. Выраженное маловодие коррелировало с высокой частотой задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП), диагностированной у 52,4% пациенток третьей группы по сравнению с 29,7% во второй и 13,2% в первой группе.

Таблица 3.3

Результаты ультразвукового исследования у пациенток с ПН

Группы	Толщина плаценты (мм)	Индекс амниотической жидкости (см)	ИР в маточных артериях	ИР в пуповинной артерии	% нормально го КТГ	% поздних децелераций
1-я гр-а	34,7	12,4	0,62	0,74	84,2	5,1
2-я гр-па	30,3	9,7	0,71	0,82	46,9	29,2
3-я гр-па	27,6	7,2	0,83	0,91	27,5	72,5

Исследование доплерометрических характеристик подтвердило наличие выраженных изменений в системе маточно-плацентарного кровотока, прогрессирующих по мере утяжеления ПН. В первой группе индекс резистентности (ИР) в маточных артериях находился на уровне $0,62 \pm 0,03$, что лишь незначительно превышало нормативные значения. Во второй группе этот показатель повышался до $0,71 \pm 0,04$, отражая рост периферического сосудистого сопротивления. В третьей группе наблюдалось критическое нарушение маточно-плацентарного кровотока с увеличением ИР до $0,83 \pm 0,05$, что указывало на выраженную плацентарную гипоперфузию и нарастающую гипоксию плода.

Аналогичная тенденция была зафиксирована при анализе доплерометрических показателей в сосудах пуповины. Индекс резистентности в пуповинной артерии составлял $0,74 \pm 0,02$ в первой группе, увеличивался до $0,82 \pm 0,03$ во второй и достигал $0,91 \pm 0,03$ в третьей группе, что свидетельствовало о прогрессирующей недостаточности плацентарного кровоснабжения. Допплерометрия венозного протока в третьей группе выявила признаки декомпенсированной гипоксии, выражающиеся в увеличении времени авансирования обратного кровотока и снижении пиковых скоростей систолического наполнения.

Кардиотокографическое исследование позволило объективизировать изменения в сердечной деятельности плода и выявить признаки внутриутробного дистресса. В первой группе у 84,2% пациенток регистрировались нормальные параметры variability базального ритма, что свидетельствовало о сохранности компенсаторных механизмов. Во второй группе у 46,9% пациенток отмечено снижение variability сердечного ритма, сопровождающееся уменьшением числа акцелераций и эпизодическими децелерациями. В третьей группе патологические изменения в КТГ были наиболее выражены: у 72,5% пациенток зафиксированы поздние децелерации, а амплитуда колебаний базального ритма снижалась до $4,8 \pm 0,7$ мс, что указывало на выраженную гипоксию и метаболический стресс у плода.

Полученные результаты инструментальных исследований подтверждают закономерные изменения, отражающие степень выраженности плацентарной недостаточности. Прогрессирующие структурные изменения плаценты, уменьшение объёма околоплодных вод, рост сосудистого сопротивления в маточно-плацентарной и фетоплацентарной системах, а также нарушения сердечного ритма плода свидетельствуют о декомпенсации плацентарной функции. Эти патологические процессы подчёркивают значимость динамического инструментального мониторинга для своевременной диагностики осложнений и коррекции тактики ведения беременности, что позволяет минимизировать риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Проведённый анализ клинико-anamнестических данных беременных женщин с плацентарной недостаточностью позволил выявить ключевые закономерности формирования данной патологии и её прогрессирования. Изучение истории болезни пациенток продемонстрировало, что плацентарная недостаточность ассоциируется с широким спектром факторов риска, включая отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальную патологию, нарушения системы гемостаза и функциональные изменения в системе фетоплацентарного кровообращения.

Таким образом, клинико-anamнестический анализ беременных с ПН подтверждает мультифакторный характер данной патологии и её тесную связь с различными нарушениями в организме матери. Полученные результаты подчёркивают важность комплексного мониторинга беременных группы риска, включающего не только традиционное клиническое наблюдение, но и использование современных инструментальных и лабораторных методов оценки состояния плода и плацентарной функции. Своевременная диагностика и раннее выявление предикторов ПН позволят оптимизировать тактику ведения беременности, что в свою очередь способствует снижению перинатальной заболеваемости и улучшению прогнозов для матери и ребёнка.

3.3. Оценка течения беременности и родов у женщин с плацентарной недостаточностью

Комплексное изучение акушерского анамнеза и состояния новорождённых у пациенток с плацентарной недостаточностью имеет ключевое значение для выявления закономерностей развития данной патологии и прогнозирования её возможных осложнений. Учитывая многофакторную природу плацентарной недостаточности, особое внимание уделено анализу сочетания различных факторов риска, включая течение беременности, наличие сопутствующих соматических заболеваний, особенности состояния плода и методику родоразрешения. Такой подход позволяет не только систематизировать данные о влиянии данной патологии на исход беременности, но и определить оптимальную тактику ведения пациенток в зависимости от тяжести выявленных нарушений. Углублённый анализ клинических и анамнестических данных позволил выделить ключевые особенности течения беременности в различных группах пациенток.

Для женщин с компенсированной формой плацентарной недостаточности (1-я группа) характерно преимущественно благоприятное течение беременности, хотя у некоторых пациенток наблюдались эпизоды угрозы прерывания и умеренные признаки фетоплацентарной дисфункции.

Преимущественно стабильное состояние гемодинамики и отсутствие выраженных нарушений кровотока позволяли в 65,8% случаев завершить роды естественным путём. Однако в 34,2% случаев потребовалось проведение кесарева сечения из-за прогрессирующих признаков гипоксии плода или слабости родовой деятельности (рис.3.7).

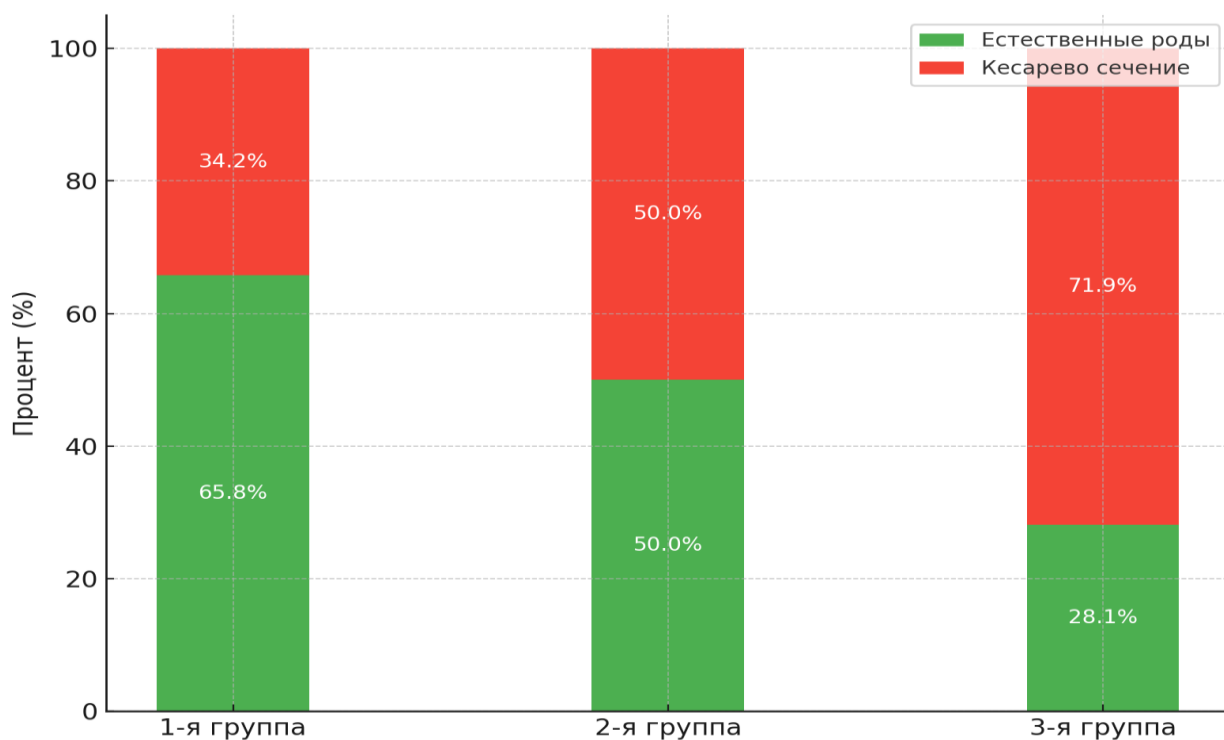


Рис.3.7. Способ родоразрешения по группам

Во второй группе, представляющей пациенток с умеренно выраженной плацентарной недостаточностью, течение беременности характеризовалось частыми эпизодами гипертонуса матки, а также нарастанием признаков гипоксии плода по мере прогрессирования беременности. Естественные роды зафиксированы у 50% пациенток данной группы, в то время как оставшаяся половина нуждалась в проведении кесарева сечения. Основными показаниями для хирургического вмешательства стали выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока, выявленные по данным доплерометрии, а также ухудшение состояния плода в динамике.

Наиболее неблагоприятные показатели наблюдались у женщин третьей группы, имеющих наиболее тяжёлые формы плацентарной недостаточности.

В этой группе кесарево сечение было выполнено в 71,9% случаев, что отражало высокую частоту критических состояний у плодов, обусловленных тяжёлой гипоксией и признаками внутриутробного дистресса. У данной категории пациенток наблюдалась высокая частота преждевременной отслойки плаценты, преждевременного излития околоплодных вод и тяжёлых форм преэклампсии, что требовало активной тактики экстренного родоразрешения для предотвращения тяжёлых перинатальных осложнений.

Состояние новорождённых в раннем неонатальном периоде оценивалось по шкале Апгар. У детей первой группы средний балл на первой минуте жизни составил $7,8 \pm 0,5$, что свидетельствовало о преимущественно удовлетворительном состоянии. Во второй группе данный показатель был ниже — $6,5 \pm 0,6$, а в третьей группе он составил лишь $4,9 \pm 0,8$, что указывало на выраженную гипоксию и угнетение жизненно важных функций. При оценке состояния новорождённых на пятой минуте жизни отмечалась положительная динамика, однако у младенцев третьей группы адаптация оставалась на низком уровне, что требовало расширенной интенсивной терапии и специализированной помощи.

Помимо состояния по шкале Апгар, у детей третьей группы чаще регистрировались признаки респираторных нарушений, включая выраженную дыхательную недостаточность, требующую проведения искусственной вентиляции лёгких или неинвазивной респираторной поддержки (45,8%). У этой группы новорождённых также отмечалась высокая частота неврологических симптомов, таких как гипотония мышц (33,3%), слабый сосательный рефлекс (28,5%) и низкая двигательная активность (30,2%).

Кроме того, среди новорождённых третьей группы чаще фиксировались признаки задержки внутриутробного развития, проявившиеся низкой массой тела при рождении (43,8%), дефицитом подкожно-жировой клетчатки (37,5%) и признаками гипотрофии тканей (35,4%). Повышенная частота синдрома аспирации мекониальных вод (28,1%) в этой группе подтверждает тяжесть гипоксических нарушений у данных новорождённых. Данная категория

младенцев также характеризовалась повышенным риском инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде (41,7%), что требовало назначения комбинированной антибактериальной терапии и расширенного мониторинга их состояния в условиях интенсивной терапии.

Таким образом, проведённый анализ продемонстрировал наличие выраженной корреляции между степенью тяжести плацентарной недостаточности, частотой осложнений беременности, методом родоразрешения и состоянием новорождённых. Данные факторы подчёркивают важность комплексного наблюдения за беременными из группы риска, что позволяет своевременно корректировать тактику ведения беременности и значительно улучшить неонатальные исходы.

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ МАТОЧНО- ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВотоКА

Физиологическое развитие и динамичный рост плаценты напрямую зависят от успешной инвазии трофобласта, а также от правильно организованных процессов васкулогенеза и ангиогенеза. Контроль активности плацентарного ангиогенеза осуществляется посредством сложного взаимодействия факторов роста, обладающих как стимулирующим, так и ингибирующим эффектом, в совокупности с множеством цитокинов. Роль цитокинов особенно заметна в регуляции местных воспалительных процессов, где баланс между провоспалительными (например, IL-1 β , IL-6, IL-8) и противовоспалительными (такими как IL-4) медиаторами является критически важным [9, С.26; 7,С.4-7; 10, С.5-10]. Несмотря на преимущественно локальное и кратковременное действие, система цитокинов характеризуется высоким уровнем пластичности, поскольку практически каждая клетка способна синтезировать различные цитокины, а один медиатор может продуцироваться несколькими типами клеток. Это делает анализ их концентраций в сыворотке крови ценным инструментом для оценки воспалительной реакции [12, С.5-11; 21, С.17-28].

Нарушения в развитии плаценты, особенно во II триместре гестации, сопровождаются повышенной экспрессией sVEGFR-1 и снижением синтеза PlGF, что приводит к смещению баланса в сторону антиангиогенной регуляции. Такие изменения подавляют рост сосудистой сети плаценты, стимулируют пролиферацию цитотрофобласта и ограничивают его инвазию, что, в свою очередь, усугубляет ишемические процессы и способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Клинически данные нарушения могут проявляться в III триместре в виде синдрома задержки роста плода (СЗРП), преждевременных родов и других гестационных осложнений.

Учитывая вышеизложенное, в настоящем исследовании акцент сделан на изучении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, IFN- γ) в контексте патологических изменений плацентарного кровотока и эндотелиальной дисфункции. Такой подход позволяет глубже понять патогенетические механизмы и разработать целевые стратегии для ранней диагностики и коррекции нарушений в маточно-плацентарно-плодовой системе.

4.1. Уровень провоспалительных цитокинов у беременных женщин с развитием плацентарной дисфункции различной степени

Общее количество пациентов составило 93 беременных женщин с плацентарной дисфункцией в период гестации 28–38 недель. На основании данных инструментальной диагностики исследуемых пациенток были распределены следующим образом: 1) первая группа, включающая 37 беременных женщин с плацентарной недостаточностью 1а-стадии, характеризуется специфическими изменениями кровотока в маточно-плацентарной системе; 2) вторая группа, состоящая из 32 пациенток с плацентарной недостаточностью 1б-стадии, демонстрирует отличительные сосудистые нарушения по сравнению с первой группой; 3) третья группа сформирована из 24 беременных женщин с плацентарной недостаточностью II стадии, при которой наблюдается более выраженное нарушение тонуса как материнских сосудов, так и пуповинной артерии.

В качестве контрольной группы были отобраны 50 беременных женщин с аналогичными сроками гестации, не имеющих клинических и инструментальных признаков плацентарной дисфункции.

Провоспалительные цитокины оказывают выраженное повреждающее действие на эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и установлению хронического воспалительного процесса. В то же время процессы ангиогенеза представляют собой важный компонент воспалительной реакции при плацентарной дисфункции и могут

способствовать развитию преэклампсии. При этом контроль над уровнями цитокинов является критически важным, поскольку их гиперпродукция может провоцировать развитие патологических состояний, включая септический шок и разрушение тканей. Вхождение цитокинов в системный кровоток приводит к стимуляции синтеза стероидных гормонов: медиаторы, такие как IL-1, активируют выработку рилизинг-факторов, что в свою очередь усиливает продукцию гормонов клетками коры надпочечников. Стероидные гормоны, обладающие мощными иммуносупрессивными свойствами, способствуют ограничению синтеза цитокинов, обеспечивая отрицательную обратную связь, которая предотвращает их чрезмерное накопление. Однако в ряде случаев концентрации цитокинов превышают физиологические значения.

Таблица 4.1

Уровень провоспалительных цитокинов у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Цитокины, пг/мл	Контр.гр. n=50	1 группа, n=37	2-я группа, n=32	3-я группа, n=24
IL-1 β	163,53 \pm 7,12	185,6 \pm 8,03*	197,4 \pm 8,71*	228,6 \pm 9,3***
IL-6	53,35 \pm 2,03	69,7 \pm 3,02*	75,8 \pm 3,12*	88,4 \pm 5,1***
TNF- α	39,2 \pm 2,6	56,4 \pm 2,08*	62,8 \pm 2,36*	72,3 \pm 3,8***
MCP-1	123,1 \pm 4,85	149,6 \pm 5,3*	156,4 \pm 5,9*	185,3 \pm 7,6***
IFN γ	37,8 \pm 1,7	53,4 \pm 1,9*	58,3 \pm 1,8*	29,6 \pm 1,3***

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Проявление воспалительного ответа обусловлено активностью провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), баланс между которыми строго регулируется. Хотя цитокины в основном действуют локально и кратковременно, система их продукции характеризуется высокой пластичностью: практически каждая клетка способна синтезировать несколько цитокинов, а один цитокин может выделяться различными типами клеток, что делает измерение их уровней в сыворотке крови перспективным методом оценки воспалительной реакции.

Учитывая вышеизложенное, в данном исследовании проведён анализ уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, IFN- γ) и факторов роста, а именно VEGF A (фактор роста эндотелиальных клеток сосудов), PLGF (плацентарный фактор роста), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) и эндокан-1, у обследованных беременных женщин. Результаты исследования представлены в таблице 4.1.

Переходя к анализу изученных параметров, следует начать с уровня провоспалительного цитокина IL-1 β (рис.4.1), который представляет собой важный показатель активации врождённого иммунитета и формирования плацентарного кровотока. Данный цитокин стимулирует продукцию других медиаторов воспаления, участвует в ангиогенезе и обеспечивает процесс ремоделирования сосудов плаценты.

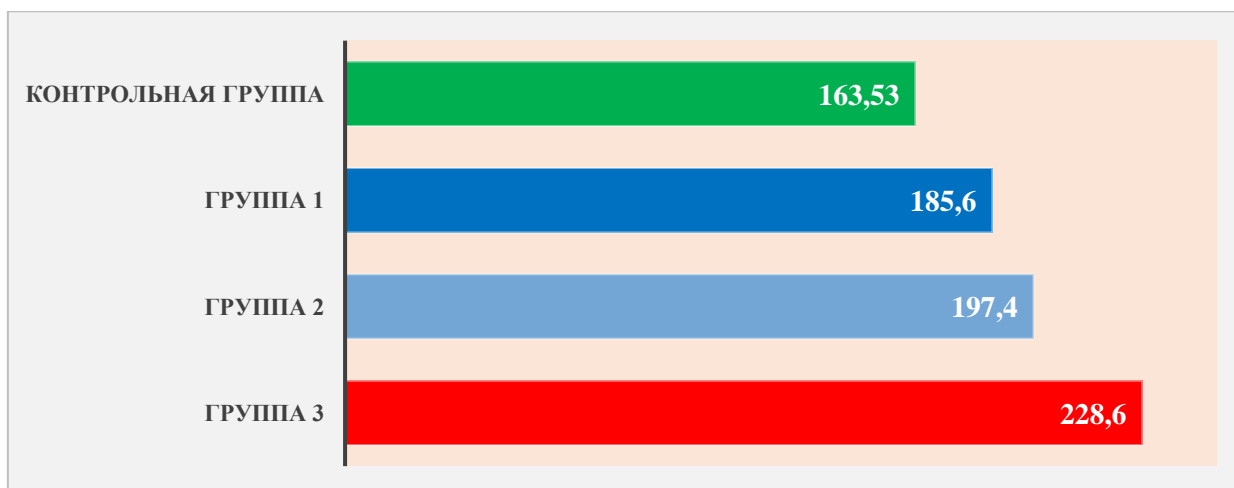


Рис. 4.1. Уровень IL-1 β у беременных женщин с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Сравнение уровней IL-1 β в группах беременных женщин показало, что в контрольной группе его концентрация составила $163,53 \pm 7,12$ пг/мл, что можно расценивать как базовый уровень в условиях физиологического течения беременности. В группе беременных с плацентарной недостаточностью 1а стадии концентрация IL-1 β возросла до $185,6 \pm 8,03$ пг/мл, что в 1,14 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о начале активизации воспалительных процессов на фоне начальных нарушений кровотока в системе мать-плацента.

В группе пациенток с ПН 1б стадии уровень IL-1 β составил $197,4 \pm 8,71$ пг/мл, что в 1,21 раза превышает показатели контрольной группы ($p < 0,05$) и в 1,06 раза выше, чем в группе с ПН 1а стадии. Этот прирост концентрации IL-1 β можно объяснить нарастающим дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что характерно для стадии компенсированных нарушений фетоплацентарного кровотока.

Максимальные значения IL-1 β были зафиксированы у пациенток с ПН II стадии, где его уровень составил $228,6 \pm 9,3$ пг/мл, что в 1,4 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и достоверно выше показателей обеих предыдущих групп. Этот резкий рост IL-1 β отражает выраженные патологические изменения в плацентарной сети, обусловленные неадекватной васкуляризацией и нарушениями гемодинамики на уровне как материнских, так и фетальных сосудов.

Аналогичные тенденции были отмечены в ряде других исследований. Согласно данным Szpera-Gozdziewicz и соавт. (2019), концентрация IL-1 β у пациенток с внутриутробной задержкой роста плода значительно выше по сравнению с физиологической беременностью, что коррелирует с нарушениями ангиогенеза и сосудистыми перестройками в плаценте [1.С.3-7.6.С.79-83]. Похожие результаты представлены в работе Kucukbas et al. (2020), где увеличение уровня IL-1 β ассоциировалось с ухудшением плацентарной перфузии и гипоксией плода [2.С.179-184].

Динамика изменения IL-1 β на разных стадиях плацентарной недостаточности свидетельствует о его ключевой роли в патогенезе данной патологии. Начальный умеренный рост уровня IL-1 β (ПН 1а и ПН 1б) связан с активацией механизмов адаптивного ответа, направленного на компенсацию нарушенного кровотока и стимуляцию ангиогенеза. Однако дальнейший неконтролируемый рост IL-1 β при прогрессировании плацентарной недостаточности (ПН II) указывает на патологическое усиление воспалительных реакций, что может приводить к повреждению эндотелия сосудов и снижению трансплацентарного обмена.

Продолжая анализ воспалительных маркеров, особого внимания заслуживает уровень IL-6 — одного из ключевых провоспалительных цитокинов, обладающего многогранным воздействием на процессы иммунной регуляции и воспаления в условиях беременности. IL-6 активно участвует в поддержании врождённого иммунитета, стимулирует синтез белков острой фазы и выполняет важную роль в формировании адаптивных реакций организма при нарушениях маточно-плацентарного кровообращения. Более того, IL-6 оказывает непосредственное влияние на ангиогенез и перестройку сосудистой сети плаценты, что делает его значимым биомаркером при изучении плацентарной недостаточности.

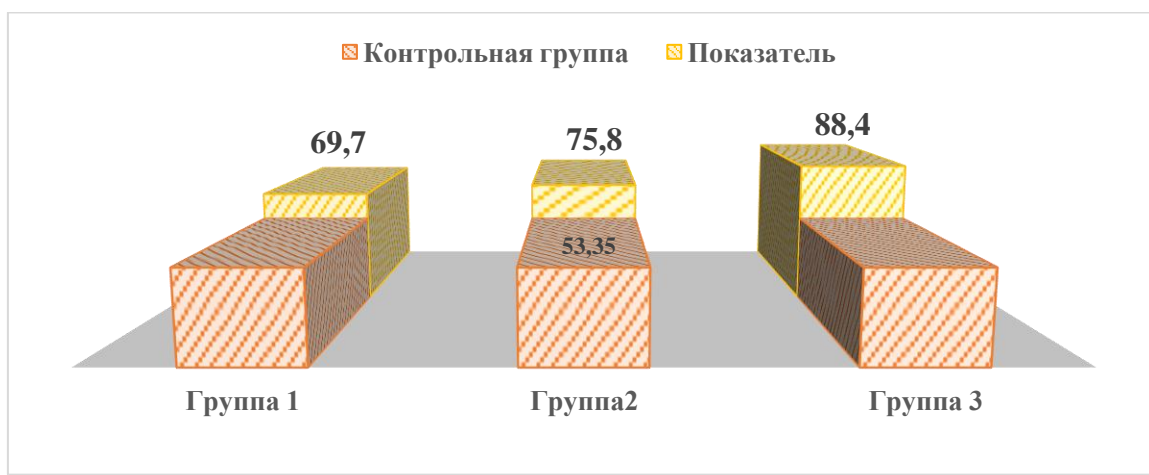


Рис. 4.2. Уровень IL-6 у беременных женщин с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Анализ концентрации IL-6 в обследованных группах выявил выраженные различия между контрольной группой и пациентками с различными стадиями плацентарной недостаточности. Так, в контрольной группе уровень IL-6 составил $53,35 \pm 2,03$ пг/мл, что отражает физиологическое течение беременности без признаков плацентарной дисфункции (рис.4.2).

В группе пациенток с плацентарной недостаточностью 1а стадии (1 группа) уровень IL-6 достиг $69,7 \pm 3,02$ пг/мл, что на 31% выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Этот рост, по всей вероятности, обусловлен активацией компенсаторных механизмов, направленных на адаптацию

сосудистой сети к первоначальным нарушениям плацентарного кровообращения. Повышение уровня IL-6 на данном этапе свидетельствует о вовлечении воспалительных процессов с целью поддержания перфузии плаценты и обеспечения адекватного питания плода.

У пациенток со второй группой (плацентарная недостаточность 1б стадии) концентрация IL-6 составила $75,8 \pm 3,12$ пг/мл, что в 1,42 раза выше контрольных значений ($p < 0,05$) и на 9% превышает уровень в группе с ПН 1а стадии. Данный рост IL-6 можно рассматривать как индикатор нарастающего дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными механизмами на фоне усиливающегося нарушения фетоплацентарного кровотока.

Наиболее выраженное увеличение уровня IL-6 зафиксировано у беременных с плацентарной недостаточностью II стадии (3 группа), где его концентрация достигла $88,4 \pm 5,1$ пг/мл, что на 66% превышает уровень контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении с группой пациенток с ПН 1а этот показатель оказался на 26% выше, а по сравнению с ПН 1б — на 17% выше. Такой скачок IL-6 отражает выраженную активацию системного воспалительного ответа, развивающегося на фоне декомпенсации плацентарного кровообращения и прогрессирующих нарушений ангиогенеза.

Одним из ключевых показателей воспалительной активности в условиях беременности является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Этот цитокин играет важнейшую роль в координации иммунного ответа, участвуя в модуляции воспалительных реакций, регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. TNF- α также оказывает влияние на процессы ангиогенеза, что делает его особенно значимым в условиях гестации, где формирование и поддержание плацентарной перфузии напрямую связано с успехом беременности.

Повышение концентрации TNF- α (рис.4.3) при плацентарной недостаточности отражает нарушение физиологического равновесия между провоспалительными и противовоспалительными процессами. В ходе

исследования было выявлено, что концентрация TNF- α нарастала пропорционально степени выраженности плацентарной недостаточности.

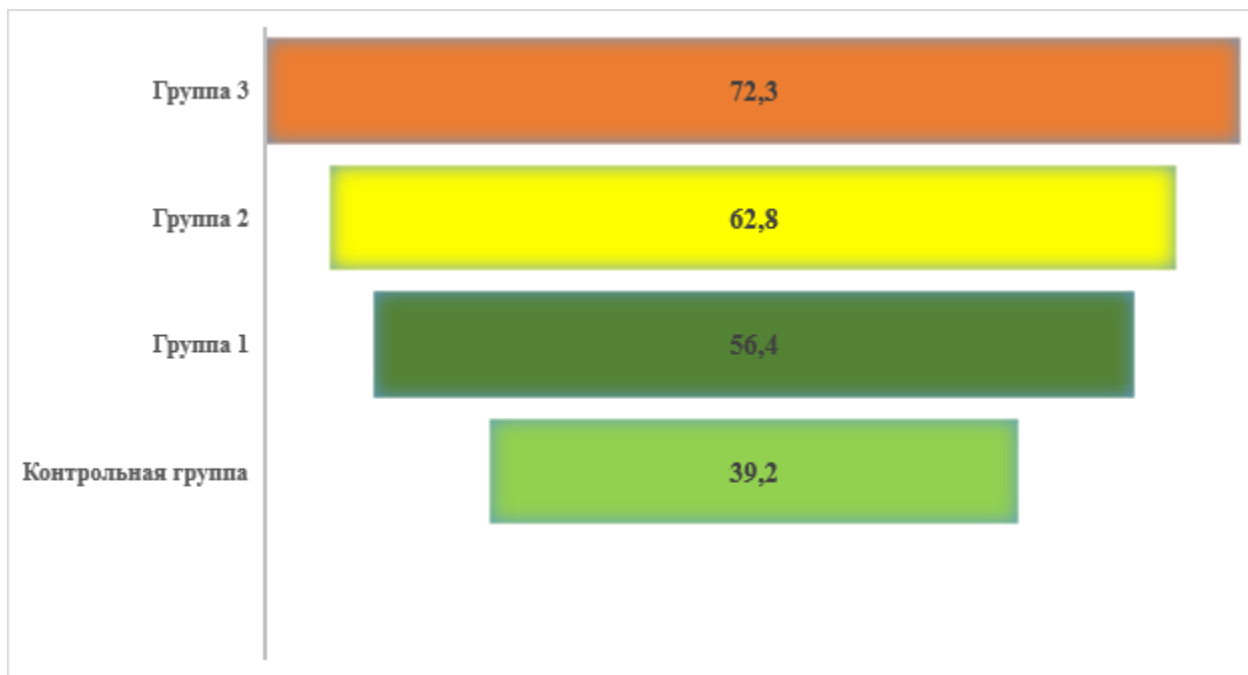


Рис. 4.3. Уровень TNF- α у беременных женщин с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

В контрольной группе, где беременность протекала без признаков плацентарной дисфункции, уровень TNF- α составил $39,2 \pm 2,6$ пг/мл, что отражает физиологическую норму данного цитокина в условиях стабильного плацентарного кровотока и сбалансированного иммунного ответа.

В группе пациенток с плацентарной недостаточностью 1а стадии (1 группа) уровень TNF- α составил $56,4 \pm 2,08$ пг/мл, что на 44% выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Этот прирост свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов на фоне начальных нарушений сосудистой сети плаценты. Повышенная концентрация TNF- α на данном этапе может быть обусловлена активацией эндотелиальных клеток и усилением выработки других медиаторов воспаления, что является ответной реакцией организма на снижение плацентарной перфузии.

Во второй группе (пациентки с ПН 1б стадии) концентрация TNF- α достигла $62,8 \pm 2,36$ пг/мл, что в 1,6 раза выше по сравнению с контрольной группой и на 11% превышает уровень TNF- α в группе с ПН 1а стадии. Этот

рост демонстрирует прогрессирующее усиление воспалительного ответа и углубление эндотелиальной дисфункции. При данной форме патологии TNF- α может не только стимулировать воспаление, но и способствовать активации механизмов сосудистого ремоделирования, направленного на улучшение кровотока в условиях прогрессирующих нарушений.

Максимальное повышение уровня TNF- α зафиксировано в группе пациенток с ПН II стадии (3 группа), где его концентрация составила $72,3 \pm 3,8$ пг/мл, что на 84% выше по сравнению с контрольной группой, на 28% выше показателей группы ПН Ia и на 15% выше значений группы ПН Ib. Этот уровень TNF- α отражает глубокую дисрегуляцию воспалительных механизмов и выраженное повреждение плацентарной ткани. На данном этапе TNF- α , наряду с усилением воспаления, может индуцировать процессы апоптоза и способствовать формированию фиброзных изменений в плаценте, что существенно нарушает её функциональную активность.

Рост уровня TNF- α чётко коррелирует со степенью выраженности плацентарной недостаточности. Этот цитокин может служить ценным маркером, позволяющим оценить тяжесть патологического процесса и прогнозировать вероятность осложнений беременности.

Следующим этапом исследования было изучение концентрации MCP-1 у беременных с различными стадиями плацентарной недостаточности. Анализ выявил закономерное повышение уровня данного цитокина по мере прогрессирования патологии, что указывает на его значительную роль в воспалительных процессах и нарушении плацентарной перфузии.

В контрольной группе уровень MCP-1 составил $123,1 \pm 4,85$ пг/мл (рис.4.4), что соответствует физиологической норме в условиях стабильной иммунной регуляции и отсутствия признаков плацентарной дисфункции.

В первой группе концентрация MCP-1 составила $149,6 \pm 5,3$ пг/мл, что на 21,5% выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Этот прирост указывает на активизацию воспалительных механизмов на фоне начальных нарушений плацентарной микроциркуляции. При этом MCP-1, вероятно,

выполняет компенсаторную функцию, стимулируя ангиогенез и способствуя адаптации сосудистой сети для поддержания кровоснабжения плода.

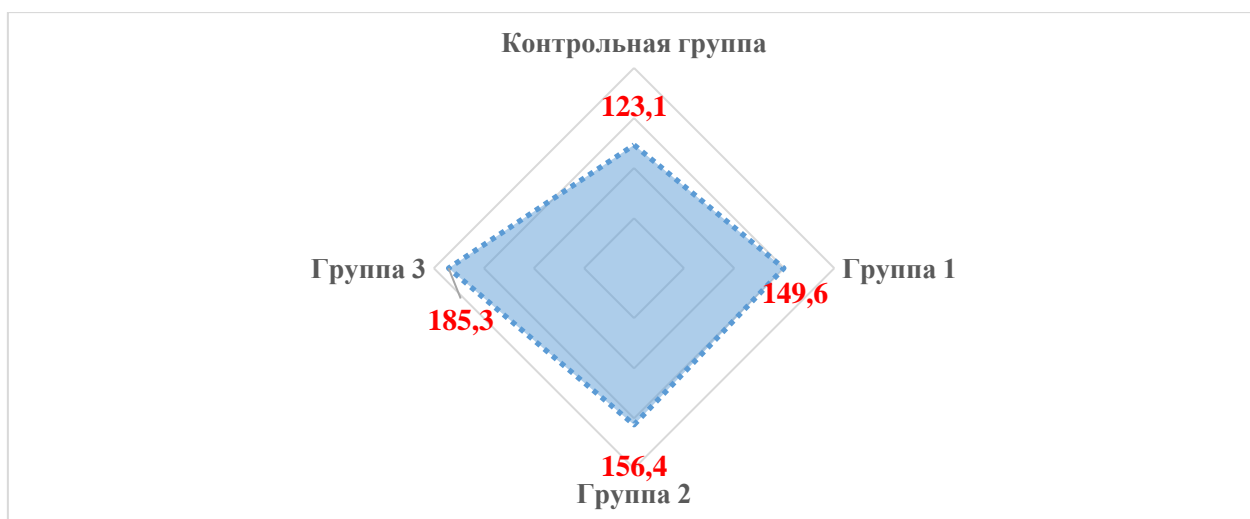


Рис. 4.4. Уровень МСР-1 у беременных женщин с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Во второй группе уровень МСР-1 достиг $156,4 \pm 5,9$ пг/мл, что в 1,27 раза выше контрольных значений и на 4,5% превышает показатели первой группы. Данный уровень МСР-1 свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции и усилении воспалительных реакций. Важно отметить, что различие между первой и второй группой демонстрирует не только прогрессирующую активацию воспалительных механизмов, но и ухудшение сосудистой регуляции, требующей более выраженных компенсаторных реакций.

Наиболее значительное повышение МСР-1 зафиксировано в третьей группе, где его уровень составил $185,3 \pm 7,6$ пг/мл, что на 50,5% выше показателей контрольной группы и существенно превышает значения как первой, так и второй группы. Этот скачок МСР-1 отражает выраженное воспалительное поражение плаценты, сопровождающееся неконтролируемой активацией иммунных клеток и развитием тканевой гипоксии. На данной стадии МСР-1, помимо привлечения моноцитов и макрофагов, вероятно, участвует в активации фибротических процессов и усиливает повреждение

эндотелия, что усугубляет нарушения плацентарной перфузии и создаёт угрозу для нормального внутриутробного развития плода.

Рост уровня MCP-1 по мере утяжеления плацентарной недостаточности демонстрирует его значимость как индикатора воспалительных изменений и степени патологического процесса.

Важным направлением проведённого исследования стала оценка уровня IFN γ — цитокина, который играет ключевую роль в активации клеточного иммунитета и координации противовирусной защиты. IFN γ известен своими выраженными провоспалительными свойствами, благодаря которым он принимает активное участие в регуляции воспалительных реакций и контроле иммунного ответа. Однако при избыточной активации IFN γ может способствовать нарушению эндотелиальной функции и развитию патологических процессов, таких как плацентарная недостаточность.

Анализ уровня IFN γ среди обследованных групп продемонстрировал разнонаправленные изменения концентрации данного цитокина, что позволяет выявить его разную роль на различных стадиях плацентарной недостаточности.

У пациенток контрольной группы уровень IFN γ составил $37,8 \pm 1,7$ пг/мл, что можно охарактеризовать как базовый показатель, свидетельствующий о нормальной регуляции иммунных механизмов в условиях физиологического течения беременности (рис.4.5).

В первой группе концентрация IFN γ повысилась до $53,4 \pm 1,9$ пг/мл, что в 1,41 раза превышает показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Этот прирост отражает активацию воспалительных процессов, возникающих как ответная реакция на первичные нарушения плацентарного кровотока. На данном этапе IFN γ , вероятно, выполняет защитную функцию, стимулируя иммунные механизмы для восстановления повреждённых тканей и нормализации ангиогенеза.

Во второй группе уровень IFN γ достиг $58,3 \pm 1,8$ пг/мл, что в 1,54 раза превышает показатели контрольной группы и на 9% превышает показатели

первой группы. Этот рост концентрации свидетельствует о дальнейшем усилении воспалительных реакций и усугублении эндотелиальной дисфункции.

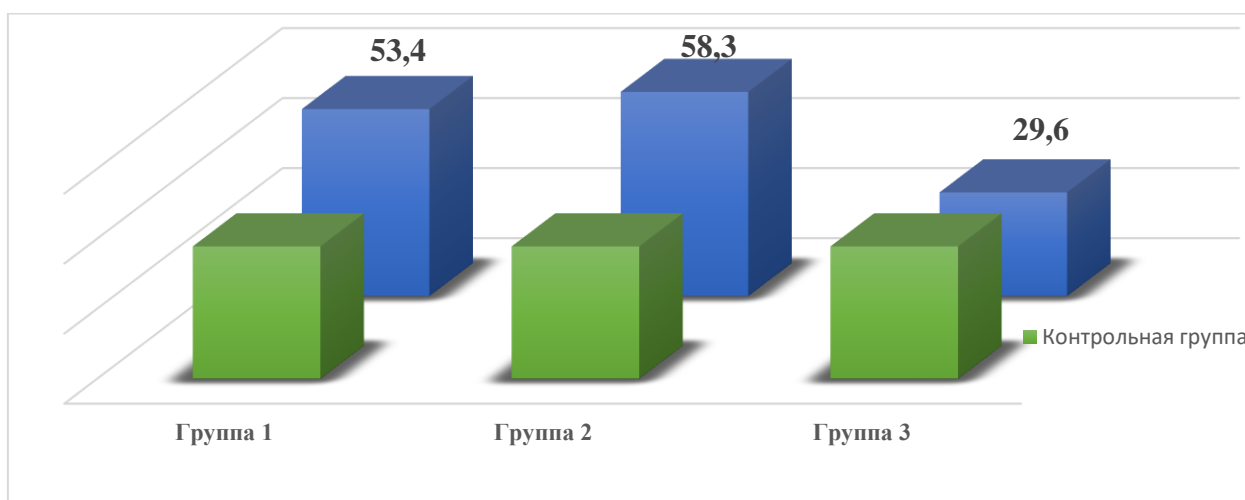


Рис. 4.5. Уровень IFN γ у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Превышение уровня IFN γ над показателями первой группы указывает на прогрессирующую активацию цитокинового каскада, что может сопровождаться усилением сосудистых нарушений и развитием гипоксических состояний.

Наиболее интересные изменения наблюдались в третьей группе, где уровень IFN γ составил $29,6 \pm 1,3$ пг/мл, что оказалось в 1,27 раза ниже контрольных значений ($p < 0,001$). Такое снижение концентрации IFN γ может свидетельствовать о глубоких нарушениях иммунной регуляции на фоне выраженной плацентарной дисфункции. Вероятно, снижение IFN γ связано с угнетением иммунного ответа в условиях нарастающей гипоксии и повреждения сосудистой сети. Дефицит IFN γ на данном этапе может усугублять нарушение барьерной функции плаценты и снижать её способность обеспечивать адекватный уровень защиты плода от инфекционных агентов.

Сравнительный анализ выявленных данных подчёркивает двойственную роль IFN γ в механизмах плацентарной недостаточности. На ранних стадиях патологии повышение его уровня может рассматриваться как

часть адаптивной реакции организма, направленной на поддержание гомеостаза в условиях начальных нарушений плацентарной перфузии. Однако на фоне выраженной плацентарной дисфункции снижение концентрации $IFN\gamma$ указывает на истощение иммунных резервов и нарастание патологических процессов в плаценте.

Таким образом, Анализ уровней пяти исследованных цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, $MCP-1$ и $IFN\gamma$) показал их тесную связь с тяжестью плацентарной недостаточности. Повышение $IL-1\beta$, $IL-6$ и $TNF-\alpha$ сопровождало нарастание воспалительных реакций, что подтверждается данными Tapilskaya et al. (2013) и Szpera-Gozdziewicz et al. (2019). $MCP-1$ продемонстрировал наиболее выраженный рост на фоне тяжёлой ПН, что согласуется с исследованиями Kucukbas et al. (2020). Напротив, снижение $IFN\gamma$ у пациенток с тяжёлой ПН указывает на истощение иммунного ответа, что отмечено в работе Gotsch et al. (2007). Указанные цитокины являются информативными маркерами воспалительных процессов при плацентарной недостаточности и могут служить прогностическими индикаторами осложнённого течения беременности.

4.2. Изучение уровня ростовых факторов у беременных женщин с развитием плацентарной недостаточности различной степени

Процессы ангиогенеза и васкулогенеза играют фундаментальную роль в формировании и развитии плацентарной сосудистой сети. Эти процессы обеспечивают адекватную транспортировку кислорода и питательных веществ к плоду, а также выведение продуктов обмена веществ. Нарушения в данных механизмах могут стать предпосылкой для развития плацентарной недостаточности.

Ангиогенез и васкулогенез находятся под контролем ряда сигнальных молекул, среди которых особое место занимают цитокины (например, $MCP-1$, $IFN\gamma$, $IL-1\beta$) и ростовые факторы ($bFGF$, $VEGF$, $PLGF$, $TGF-\beta$). Корректное функционирование этих механизмов также зависит от взаимодействия

эндотелиальных клеток, элементов экстрацеллюлярного матрикса и клеток окружающей среды, таких как макрофаги, гладкие мышечные клетки и фибробласты.

Таблица 4.2

Уровень ростовых факторов у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Цитокины, пг/мл	Контр.гр. n=50	1 группа, n=37	2-я группа, n=32	3-я группа, n=24
VEGF A	176,3±1,9	154,8±6,12*	141,7±11,3*	125,9±9,5***
PLGF	435,8±13,1	386,2±9,4*	348,4±8,5*	319,2±8,2***
sFlt-1	1892,3±58,6	2218,9 ± 53,1*	2673,4 ± 57,2*	3158,6±61,3***
Эндокан-1	0,7 ± 0,03	15,7 ± 1,2*	22,8 ± 1,4**	27,2 ± 1,9***

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Изучение уровней таких факторов, как VEGF A, PLGF, sFlt-1 и эндокан-1, позволяет выявить закономерности в формировании сосудистых нарушений на различных стадиях плацентарной дисфункции. Анализ данных показателей может иметь важное значение не только для выявления механизмов развития патологии, но и для оптимизации подходов к диагностике и прогнозированию осложнённого течения беременности (табл.4.2).

Формирование сосудистой сети плаценты – сложный и тонко отлаженный процесс, который напрямую зависит от активности ключевых ростовых факторов, среди которых особое место занимает VEGF A. Этот белок регулирует рост эндотелиальных клеток, способствует формированию новых сосудов и поддерживает стабильный кровоток в плаценте. Снижение уровня VEGF A нередко указывает на нарушения ангиогенеза, что может стать одним из ведущих факторов в развитии плацентарной недостаточности.

Проведённый анализ показал, что в контрольной группе уровень VEGF A составил $176,3 \pm 1,9$ пг/мл, что соответствует нормальным значениям в условиях полноценной плацентарной перфузии (рис.4.6).

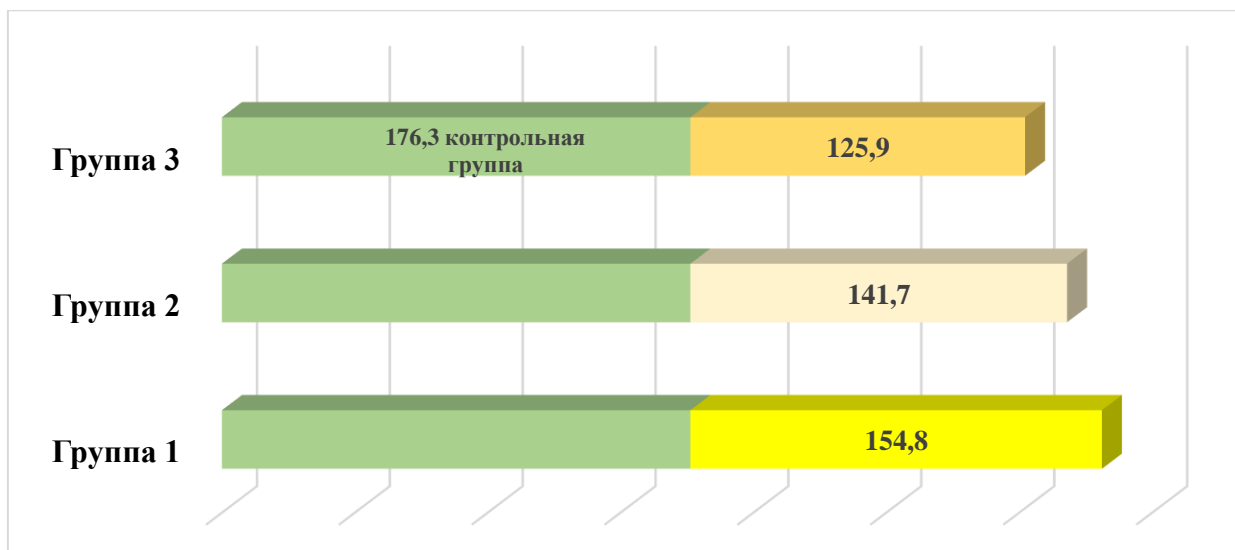


Рис. 4.6. Уровень VEGF A у беременных женщин с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

У пациенток первой группы уровень VEGF A снизился до $154,8 \pm 6,12$ пг/мл, что в 1,14 раза ниже по сравнению с контрольной группой. Это снижение, вероятно, связано с первичными изменениями в ангиогенезе, которые на данном этапе могут носить компенсаторный характер, направленный на сохранение стабильного кровотока.

Во второй группе концентрация VEGF A составила $141,7 \pm 11,3$ пг/мл, что в 1,24 раза ниже контрольного уровня. Такое снижение указывает на нарастающее угнетение ангиогенных процессов, что сопровождается ухудшением кровоснабжения плаценты и создаёт предпосылки для гипоксии плода.

В третьей группе уровень VEGF A был наименьшим среди всех исследованных групп и составил $125,9 \pm 9,5$ пг/мл, что в 1,4 раза ниже по сравнению с нормой. Такое выраженное снижение свидетельствует о тяжёлых нарушениях сосудистого роста, что может существенно ухудшить транспорт кислорода и питательных веществ к плоду. Постепенное снижение уровня VEGF A по мере утяжеления плацентарной дисфункции отражает прогрессирующую дисрегуляцию ангиогенеза. Данный фактор может служить важным индикатором степени нарушения сосудистой сети и использоваться

как диагностический маркер для прогнозирования осложнённого течения беременности.

Продолжая исследование факторов, влияющих на сосудистую регуляцию при плацентарной недостаточности, особое внимание уделено уровню плацентарного фактора роста (PLGF). Этот белок играет важную роль в поддержании нормальной перфузии плаценты за счёт стимуляции ангиогенеза и формирования полноценной сосудистой сети.

Анализ концентрации PLGF среди исследованных групп выявил чёткую тенденцию к снижению его уровня по мере утяжеления плацентарной дисфункции. В контрольной группе концентрация PLGF составила $435,8 \pm 13,1$ пг/мл, что отражает нормальные значения при физиологическом течении беременности и полноценном функционировании плацентарной сосудистой системы (рис.4.7).



Рис. 4.7. Уровень PLGF у беременных женщин с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

В первой группе уровень PLGF снизился до $386,2 \pm 9,4$ пг/мл, что оказалось в 1,13 раза ниже контрольного показателя. Это снижение можно интерпретировать как начальные признаки нарушения процессов ангиогенеза, вызванного ухудшением маточно-плацентарного кровотока. Вероятно, на этом этапе активируются компенсаторные механизмы, которые позволяют частично стабилизировать функциональную активность плаценты.

Во второй группе уровень PLGF составил $348,4 \pm 8,5$ пг/мл, что оказалось в 1,25 раза ниже контрольных значений и на 1,1 раза ниже

показателей первой группы. Такой уровень указывает на нарастающие нарушения в ангиогенных механизмах, что может привести к дальнейшему ухудшению перфузии и формированию гипоксических состояний.

Наиболее выраженное снижение PLGF наблюдалось у пациенток с ПН II стадии (третья группа), где концентрация достигла $319,2 \pm 8,2$ пг/мл, что оказалось в 1,36 раза ниже по сравнению с контрольными значениями. Это отражает выраженное угнетение ангиогенеза и может свидетельствовать о серьёзных нарушениях плацентарной перфузии и значительных трудностях в снабжении плода кислородом и питательными веществами.

Следующим этапом исследования стало изучение уровня растворимого fms-подобного тирозинкиназного рецептора-1 (sFlt-1) представляет собой важное направление в исследовании механизмов плацентарной недостаточности. Данный показатель рассматривается как перспективный маркер, играющий значительную роль в регуляции сосудистого тонуса и ангиогенеза. В отличие от классических маркеров, изученных ранее, sFlt-1 является относительно новым индикатором, позволяющим более детально охарактеризовать процессы, приводящие к нарушению плацентарной перфузии. Этот белок, выполняющий антагонистическую функцию по отношению к факторам роста VEGF и PLGF, ограничивает их активность, что в условиях патологического течения беременности может значительно ухудшить состояние сосудистой сети плаценты. Избыточная продукция sFlt-1 нередко сопровождает тяжёлые формы плацентарной дисфункции, а его изучение открывает новые перспективы в ранней диагностике данной патологии.

Анализ уровня sFlt-1 среди исследованных групп продемонстрировал закономерную тенденцию к его нарастанию по мере утяжеления плацентарной недостаточности. В контрольной группе уровень данного маркера составил $1892,3 \pm 58,6$ пг/мл, что свидетельствует о физиологическом равновесии между про- и антиангиогенными факторами (рис.4.8).

У пациенток первой группы уровень sFlt-1 составил $2218,9 \pm 53,1$ пг/мл, что оказалось в 1,17 раза выше по сравнению с контрольной группой. Этот умеренный рост может свидетельствовать о начальных признаках нарушения сосудистой регуляции, когда процессы подавления ангиогенеза усиливаются, но компенсаторные механизмы ещё частично обеспечивают адаптацию сосудистой сети.

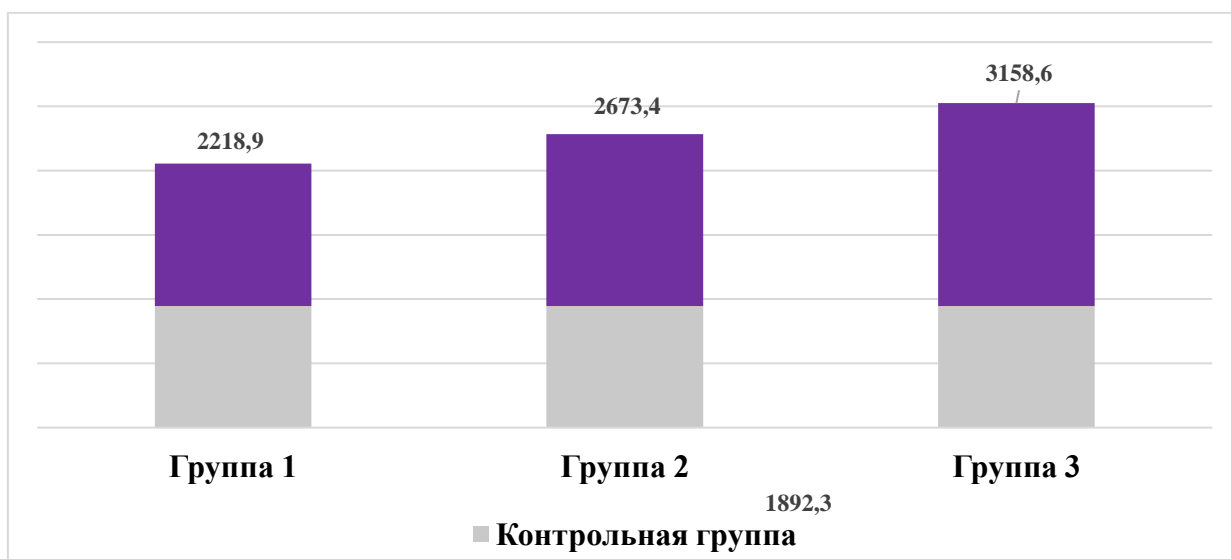


Рис. 4.8. Уровень sFlt-1 у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Во второй группе концентрация sFlt-1 достигла $2673,4 \pm 57,2$ пг/мл, что оказалось в 1,41 раза выше контрольного уровня. Этот более выраженный прирост отражает нарастающее подавление ангиогенеза, что может сопровождаться ухудшением маточно-плацентарного кровотока и формированием гипоксических состояний.

Наиболее значительное повышение уровня sFlt-1 наблюдалось в третьей группе, где его концентрация составила $3158,6 \pm 61,3$ пг/мл, что в 1,67 раза превышает показатели контрольной группы. Этот уровень указывает на выраженные патологические изменения в сосудистой сети плаценты, сопровождающиеся критическим нарушением её перфузии и значительным ограничением поступления кислорода и питательных веществ к плоду.

Полученные данные подчёркивают значимость sFlt-1 как маркера, отражающего степень выраженности плацентарной недостаточности. Его прогрессивное нарастание по мере утяжеления патологии свидетельствует о нарушении баланса ангиогенных механизмов и активации процессов, подавляющих рост сосудов. В клинической практике мониторинг уровня sFlt-1 может служить важным инструментом для своевременного выявления рисков осложнённого течения беременности и принятия обоснованных решений по ведению пациенток группы высокого риска.

Актуальность данного исследования определяется тем, что изучение уровня эндокан-1 представляет собой новый этап в исследовании маркеров плацентарной недостаточности. Эндокан-1 рассматривается как инновационный биомаркер, обладающий высокой чувствительностью к нарушениям эндотелиальной функции. До недавнего времени его роль в патогенезе плацентарной дисфункции оставалась малоизученной, что придаёт данному исследованию особую значимость. Одним из значимых направлений исследования стало изучение уровня эндокан-1 – биомаркера, который отражает состояние эндотелия и участвует в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных процессов и ангиогенеза. Этот протеогликан, вырабатываемый эндотелиальными клетками, считается высокочувствительным индикатором эндотелиальной дисфункции, что делает его ценным параметром при изучении патологий системы мать-плацента. Этот молекулярный маркер представляет собой протеогликан, вырабатываемый преимущественно эндотелиальными клетками и участвующий в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакций и процессов ангиогенеза. Эндокан-1 считается чувствительным индикатором эндотелиальной дисфункции, что делает его ценным параметром при исследовании нарушений в системе мать-плацента.

Анализ концентрации эндокан-1 среди обследованных групп продемонстрировал чёткую закономерность его увеличения по мере нарастания степени плацентарной недостаточности. В контрольной группе

уровень эндокан-1 составил $0,7 \pm 0,03$ нг/мл, что свидетельствует о стабильном состоянии эндотелия в условиях физиологической беременности (рис.4.9).



Рис. 4.9. Уровень эндокан-1 у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (нг/мл)

В первой группе концентрация эндокан-1 возросла до $15,7 \pm 1,2$ нг/мл, что в 22,4 раза превышает показатели контрольной группы. Этот значительный прирост указывает на активацию эндотелиальных клеток в ответ на начальные признаки сосудистой дисфункции. Вероятно, повышение уровня эндокан-1 на данной стадии представляет собой адаптивный механизм, направленный на поддержание целостности сосудистого русла в условиях нарушенной плацентарной перфузии.

Во второй группе уровень эндокан-1 составил $22,8 \pm 1,4$ нг/мл, что оказалось в 32,6 раза выше контрольных значений и на 1,45 раза выше показателей первой группы. Этот рост свидетельствует о нарастающем повреждении эндотелия, сопровождающемся активацией воспалительных процессов и нарушением сосудистого тонуса. Дисбаланс регуляции на данном этапе может существенно ухудшить трансплацентарный обмен и привести к ухудшению снабжения плода кислородом и питательными веществами.

Наиболее выраженный рост уровня эндокан-1 был отмечен у пациенток с ПН II стадии (третья группа), где концентрация достигла $27,2 \pm 1,9$ нг/мл, что в 38,9 раза превышает показатели контрольной группы. Этот значительный прирост свидетельствует о критических изменениях в состоянии сосудистого

русла, сопровождающихся тяжёлой эндотелиальной дисфункцией и выраженной гипоксией. Высокий уровень эндокан-1 на данном этапе может отражать глубокие структурные изменения сосудов, в том числе повреждение их внутренней оболочки и нарушение микроциркуляции.

Анализ уровня ростовых факторов выявил чёткие закономерности, отражающие дисбаланс механизмов ангиогенеза при плацентарной недостаточности. Уровни VEGF A и PLGF снижались по мере утяжеления патологии, что указывает на угнетение процессов формирования сосудистой сети. Одновременно уровень sFlt-1 демонстрировал прогрессивный рост, отражая усиление антиангиогенных механизмов и ухудшение плацентарной перфузии. Повышение уровня эндокан-1 подчёркивает значительное повреждение эндотелия и усугубление воспалительных процессов.

Таким образом, снижение VEGF A и PLGF наряду с ростом sFlt-1 и эндокан-1 отражает дисфункцию сосудистой системы и может служить важным критерием для диагностики и прогнозирования осложнённого течения беременности.

ГЛАВА V. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УРОВНЕМ ИЗУЧЕННЫХ ЦИТОКИНОВ

5.1. Корреляционный анализ клинко-иммунологических показателей при плацентарной недостаточности

Плацентарная недостаточность представляет собой одно из наиболее значимых осложнений беременности, обусловленное нарушением процессов ангиогенеза, микроциркуляции и адаптационных механизмов в системе мать-плацента-плод. В основе патогенеза данной патологии лежат сложные межклеточные взаимодействия, включающие дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также нарушения в системе регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции. Понимание взаимосвязей между клиническими проявлениями ПН и иммунологическими маркерами

приобретает особую значимость в аспекте ранней диагностики и прогнозирования состояния плода.

Корреляционный анализ представляет собой один из наиболее ценных методов статистического исследования, позволяющий установить степень и направленность связи между двумя или более переменными. Применение данного подхода в исследовании плацентарной недостаточности позволяет выявить ключевые патогенетические механизмы, способствующие её формированию, а также определить прогностические маркеры, имеющие клиническое значение.

Проведение корреляционного анализа позволяет установить не только тесные связи между перечисленными параметрами, но и выявить закономерности, отражающие степень компенсаторных механизмов у женщин с различной степенью тяжести ПН. Это исследование также открывает возможности для разработки новых диагностических индексов, направленных на повышение точности оценки состояния беременных и прогноза для плода.

В ходе настоящего исследования был проведён комплексный анализ взаимосвязей между клиническими и иммунологическими показателями у беременных женщин с плацентарной недостаточностью. Для этого были сформированы три группы пациенток, различающихся по степени выраженности плацентарной недостаточности (ПН). Первая группа включала 37 беременных женщин с ПН 1а стадии, вторая группа состояла из 32 пациенток с ПН 1б стадии, а третья группа состояла из 24 женщин с ПН II стадии. Контрольную группу составили 50 женщин с физиологически протекающей беременностью в аналогичных сроках гестации.

Для выявления корреляционных связей были отобраны параметры, имеющие наибольшее значение в патогенезе ПН, что было подтверждено литературными данными и полученными в ходе исследования результатами. В анализ включены показатели цитокинового профиля (VEGF-A, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ , MCP-1), ростовые факторы (PLGF), антиангиогенные маркеры (sFlt-1) и маркер эндотелиальной дисфункции (эндокан-1). С клинической

стороны в исследование вошли показатели, отражающие особенности течения беременности и состояние новорождённого: угроза прерывания беременности, гипертонус матки, наличие кровянистых выделений, слабость родовой деятельности, масса новорождённого и его состояние по шкале Апгар на 1-й минуте жизни. Выбор указанных параметров обусловлен их значимостью в оценке состояния плацентарного кровотока, функционального состояния фетоплацентарной системы и степени тяжести ПН.

Проведённый корреляционный анализ позволил выявить различное количество взаимосвязей в каждой группе пациенток. Значения корреляционных связей определялись как со средней степенью выраженности ($r=0,3-0,69$), так и высокой степенью ($r=0,7-1,0$). Кроме того, были выявлены как очень сильные ($r>0,9$), так и очень слабые корреляционные зависимости ($r<0,3$), которые, несмотря на низкую степень выраженности, могут свидетельствовать о скрытых патогенетических механизмах или слабых компенсаторных реакциях.

В первой группе, включавшей пациенток с плацентарной недостаточностью 1а стадии, было выявлено значительное количество корреляционных взаимосвязей между изученными параметрами, отражающих сложные патогенетические механизмы данной патологии. Всего выявлено 63 значимые корреляционные взаимосвязи, из которых 12 имели высокую степень ($r>0,7$), 45 со средней степенью ($r=0,3-0,7$), а также 6 обратных корреляционных связи (рис.5.1).

К числу сильных положительных корреляционных взаимосвязей относятся: 1) IL-6 и IL-1 β ($r=0,63$); 2) IL-6 и TNF- α ($r=0,66$); 3) IL-6 и шкала Апгар на 1-й минуте жизни ($r=0,66$); 4) sFlt-1 и VEGF-A ($r=0,60$); 5) MCP-1 и PLGF ($r=0,56$); 6) Слабость родовой деятельности и PLGF ($r=0,54$); 7) Кровянистые выделения и PLGF ($r=0,59$); 8) IFN γ и IL-1 β ($r=0,55$); 9) IFN γ и IL-6 ($r=0,50$); 10) sFlt-1 и TNF- α ($r=0,52$); 11) sFlt-1 и IL-1 β ($r=0,43$); 12) VEGF-A и MCP-1 ($r=0,51$).

Отмечено, что IL-1 β демонстрировал положительные корреляции со многими изученными параметрами, включая IL-6 ($r=0,63$), IFN γ ($r=0,55$), TNF- α ($r=0,44$), а также IL-1 β имел обратные корреляции с массой новорождённого ($r=-0,47$) и шкалой Апгар на 1-й минуте жизни ($r=-0,36$). Показатель IL-6, помимо тесных положительных корреляций с IL-1 β , продемонстрировал значимую связь с массой новорождённого ($r=0,07$) и угрозой прерывания беременности ($r=0,15$).

Эндокан-1 демонстрировал отрицательные корреляционные взаимосвязи с показателями массы новорождённого ($r=-0,24$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,5$), гипертонусом матки ($r=-0,64$), что подчёркивает его участие в механизмах сосудистой дисфункции и гипоксических нарушениях при ПН. Показатель VEGF-A продемонстрировал отрицательную связь с IL-6 ($r=-0,61$) и IL-1 β ($r=-0,27$), что может свидетельствовать о снижении ангиогенных процессов на фоне нарастающего воспалительного ответа.

Таблица 5.1

Корреляционные взаимосвязи между клиническими и иммунологическими показателями у пациенток первой группы

	VEGF-A	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN γ	MCP-1	PLGF	sFlt-1	Эндокан-1	УПБ	ГМ	КВ	СРД	МР	Апгар
VEGF-A	1														
IL-1β	-0,27	1													
IL-6	-0,61	0,63	1												
TNF-α	0,07	-0,44	0,66	1											
IFNγ	-0,31	0,06	-0,5	0,42	1										
MCP-1	0,51	0,17	-0,24	-0,61	-0,26	1									
PLGF	0,03	-0,1	-0,66	-0,55	-0,66	0,19	1								
sFlt-1	0,6	0,43	0,19	0,52	0,43	-0,44	0,55	1							
Эндокан-1	-0,69	0,02	-0,12	-0,39	-0,53	-0,23	0,62	-0,25	1						
УПБ	-0,3	-0,65	0,15	0	-0,63	-0,31	0,57	-0,36	-0,5	1					
ГМ	-0,19	0,19	0,19	0,05	-0,57	0,47	-0,25	-0,44	-0,64	0,13	1				
КВ	0,27	-0,16	0,61	-0,51	-0,22	-0,54	0,59	0,53	-0,34	0,22	0,44	1			
СРД	0,56	0,19	-0,23	-0,21	0,32	0,56	0,54	0,39	0,2	-0,58	-0,47	0,56	1		
МР	-0,69	-0,47	0,07	0,27	0,21	-0,39	0,3	-0,37	-0,24	0,35	0,21	0,49	0,22	1	
Апгар	-0,33	-0,36	0,66	-0,15	0,55	0,18	0,41	0	0,11	-0,01	-0,43	0,31	-0,31	-0,67	1

*Примечание: УПБ – Угроза прерывания беременности, ГМ – Гипертонус матки, КВ – Кровянистые выделения, СРД – Слабость родовой деятельности, МР – Масса новорождённого, Апгар – 1-я минута.

Во второй группе пациенток с плацентарной недостаточностью 1б стадии были выявлены корреляционные взаимосвязи, отражающие сложные патофизиологические механизмы, характерные для данной категории пациенток. Среди выявленных корреляций было зарегистрировано 58 значимых взаимосвязей, из которых 10 обладали высокой степенью ($r > 0,7$), 42 характеризовались средней степенью выраженности ($r = 0,3-0,7$) и 6 — были отрицательными корреляциями.

Наибольшее количество сильных положительных взаимосвязей отмечено между IL-1 β и TNF- α ($r = 0,67$), MCP-1 и VEGF-A ($r = 0,50$), а также между PLGF и массой новорождённого ($r = 0,65$). Эти данные подтверждают наличие тесных связей между воспалительными реакциями и процессами ангиогенеза при ПН 1б стадии.

IL-6 продемонстрировал умеренные корреляции с такими показателями, как TNF- α ($r = 0,02$), VEGF-A ($r = -0,3$) и IL-1 β ($r = 0,13$), что свидетельствует о менее выраженной роли IL-6 в регуляции воспалительных процессов в данной группе пациенток по сравнению с пациентками 1а группы. Показатель TNF- α , в свою очередь, проявлял значимые положительные взаимосвязи с IL-1 β ($r = 0,67$), что может свидетельствовать об усилении воспалительного ответа.

Отмечена сильная отрицательная корреляция между уровнем sFlt-1 и такими параметрами, как PLGF ($r = -0,6$), MCP-1 ($r = -0,56$) и IL-6 ($r = -0,56$), что отражает снижение уровня проангиогенных факторов на фоне нарастающих нарушений микроциркуляции.

Эндокан-1 продемонстрировал тесную положительную взаимосвязь с угрозой прерывания беременности ($r = 0,57$) и отрицательную корреляцию с показателем массы новорождённого ($r = -0,64$), что подчёркивает его роль в формировании нарушений фетоплацентарного кровотока и гипоксических состояний у плода.

Гипертонус матки демонстрировал умеренные положительные связи с IL-6 ($r = 0,24$) и TNF- α ($r = 0,35$), а также отрицательную корреляцию с уровнем sFlt-1 ($r = -0,01$), что может свидетельствовать о влиянии сосудистых

Таблица 5.2

Корреляционные взаимосвязи между клиническими и иммунологическими показателями у пациенток второй группы

	VEGF-A	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN γ	MCP-1	PLGF	sFlt-1	Эндокан-1	УПБ	ГМ	КВ	СРД	МР	Апгар
VEGF-A	1														
IL-1β	0,51	1													
IL-6	-0,3	0,13	1												
TNF-α	0,32	0,67	0,02	1											
IFNγ	0,07	0,3	0,22	-0,31	1										
MCP-1	0,5	0,29	-0,04	-0,56	-0,01	1									
PLGF	0,22	-0,47	-0,6	0,2	-0,66	0,12	1								
sFlt-1	-0,43	-0,6	-0,56	-0,67	-0,57	0,26	-0,6	1							
Эндокан-1	0,33	0,42	-0,31	-0,45	0,35	0,43	0,69	-0,12	1						
УПБ	-0,56	0,56	0,01	0,46	-0,25	0,55	-0,16	-0,68	0,57	1					
ГМ	-0,29	-0,24	0,24	0,35	0,41	0,41	-0,57	-0,01	-0,62	0,07	1				
КВ	0,17	-0,56	-0,58	0,28	-0,6	0,45	0,29	-0,59	-0,58	0,68	-0,18	1			
СРД	-0,17	-0,58	0,39	0,08	-0,11	0,57	-0,54	-0,01	-0,68	-0,04	-0,62	-0,53	1		
МР	0,65	-0,18	-0,3	0,52	-0,39	0,65	-0,68	0,66	-0,64	0,55	0,04	0,69	-0,6	1	
Апгар	0,18	0,27	-0,06	0,18	0,12	0,56	-0,64	-0,31	0,63	0,55	-0,06	0,17	-0,31	-0,44	1

*Примечание: УПБ – Угроза прерывания беременности, ГМ – Гипертенус матки, КВ – Кровянистые выделения, СРД – Слабость родовой деятельности, МР – Масса новорождённого, Апгар – 1-я минута.

нарушений на развитие данной патологии.

Показатель шкалы Апгар на 1-й минуте жизни новорождённого продемонстрировал положительную связь с уровнем IL-1 β ($r=0,27$), MCP-1 ($r=0,56$) и угрозой прерывания беременности ($r=0,55$), что подчёркивает влияние иммунологических факторов на состояние новорождённых в ранний неонатальный период.

Анализ взаимосвязей в третьей группе пациенток с плацентарной недостаточностью II стадии выявил ряд специфических корреляционных зависимостей, отражающих выраженные воспалительные и ангиогенные нарушения, характерные для тяжёлого течения данной патологии. Всего было выявлено 57 достоверных корреляционных связей, среди которых 11 отличались высокой степенью ($r>0,7$), 40 обладали средней степенью выраженности ($r=0,3-0,7$) и 6 корреляций носили отрицательный характер.

Наиболее выраженными положительными корреляционными связями отличались показатели IL-1 β и слабость родовой деятельности ($r=0,69$), MCP-1 и IL-6 ($r=0,56$), а также PLGF и гипертонус матки ($r=0,66$). Эти взаимосвязи демонстрируют значительную роль воспалительных процессов и нарушений ангиогенеза в патогенезе плацентарной недостаточности данной стадии.

Примечательными являются отрицательные связи IL-1 β с VEGF-A ($r=-0,62$) и массой новорождённого ($r=-0,45$), что свидетельствует о влиянии выраженного воспалительного ответа на угнетение процессов ангиогенеза и развитие гипотрофии плода. Данный результат подчеркивает значимость контроля воспалительных реакций у пациенток с тяжёлыми формами плацентарной недостаточности.

Эндокан-1, как показатель эндотелиальной дисфункции, продемонстрировал отрицательные взаимосвязи с массой новорождённого ($r=-0,42$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,56$) и гипертонусом матки ($r=0,44$), что подтверждает его важную роль в формировании нарушений плацентарного кровотока и осложнений гестационного периода.

Таблица 5.3

Корреляционные взаимосвязи между клиническими и иммунологическими показателями у пациенток третьей группы

	VEGF-A	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN γ	MCP-1	PLGF	sFlt-1	Эндокан-1	УПБ	ГМ	КВ	СРД	МР	Апгар
VEGF-A	1														
IL-1 β	-0,62	1													
IL-6	0,17	-0,2	1												
TNF- α	0,29	-0,4	-0,51	1											
IFN γ	-0,49	0,6	-0,01	-0,34	1										
MCP-1	-0,45	-0,22	0,56	-0,04	0,23	1									
PLGF	0	0,27	-0,64	0,42	0,18	-0,59	1								
sFlt-1	0,17	-0,18	-0,05	0,35	-0,65	-0,35	0,3	1							
Эндокан-1	-0,67	-0,25	-0,4	-0,24	-0,53	0,55	0,13	0,25	1						
УПБ	-0,3	-0,19	0,2	0,1	-0,2	0,68	0,15	-0,37	-0,56	1					
ГМ	-0,59	0,03	-0,13	0,68	-0,54	-0,14	0,66	0,51	0,44	-0,34	1				
КВ	0,38	-0,44	-0,25	-0,1	0,01	-0,36	-0,54	0,15	-0,3	0,11	-0,48	1			
СРД	-0,61	0,69	-0,25	0,43	-0,34	0,25	0,36	0,13	-0,04	-0,12	-0,21	0,6	1		
МР	0,61	-0,45	-0,61	0,34	0,1	0,48	-0,5	0,41	-0,42	-0,47	-0,47	0,44	0,23	1	
Апгар	-0,15	0,44	-0,09	-0,17	-0,05	-0,28	0,35	0	-0,37	0,56	-0,16	0,06	0,57	0,17	1

*Примечание: УПБ – Угроза прерывания беременности, ГМ – Гипертонус матки, КВ – Кровянистые выделения, СРД – Слабость родовой деятельности, МР – Масса новорождённого, Апгар – 1-я минута.

Положительная связь MCP-1 с массой новорождённого ($r=0,48$) может указывать на компенсаторные механизмы активации этого хемокина в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности. Кроме того, уровень PLGF коррелировал с показателем шкалы Апгар на 1-й минуте жизни ($r=0,35$), что свидетельствует о его значении в поддержании адекватной перфузии и стабилизации состояния новорождённого.

Интересным представляется участие sFlt-1 в формировании сосудистых нарушений, что подтверждается его отрицательными взаимосвязями с гипертонусом матки ($r=0,51$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,37$) и кровянистыми выделениями ($r=0,15$).

Выявленные корреляционные зависимости свидетельствуют о выраженном дисбалансе провоспалительных цитокинов, факторов ангиогенеза и показателей сосудистой регуляции у пациенток с ПН II стадии. Данные результаты подчёркивают необходимость индивидуального подхода к диагностике и тактике ведения беременности в условиях осложнённого гестационного периода.

Таким образом, проведённый корреляционный анализ позволил установить широкий спектр взаимосвязей между клиническими показателями и иммунологическими маркерами у пациенток с различными стадиями плацентарной недостаточности. Для выявления этих корреляционных связей были отобраны параметры,

5.2. Разработка и обоснование индекса для оценки тяжести ПН и прогноза состояния новорождённого

Современные подходы к диагностике плацентарной недостаточности (ПН) требуют внедрения объективных, количественных методов, позволяющих комплексно оценить состояние фетоплацентарной системы и прогнозировать риск неблагоприятных исходов беременности. В связи с этим разработка интегративных индексов, включающих клинические и

иммунологические параметры, является актуальной задачей современной акушерской практики.

В рамках проведённого исследования была выявлена необходимость создания нового индекса, способного охарактеризовать состояние пациенток с различными степенями тяжести ПН. Проведённый ранее корреляционный анализ показал, что МСР-1 и IFN γ демонстрируют наиболее выраженные связи с ключевыми клиническими параметрами, такими как угроза прерывания беременности, гипертонус матки и масса новорождённого. МСР-1 отражает активность воспалительных процессов и привлекает к очагу воспаления моноциты и макрофаги, усиливая тем самым процессы ремоделирования сосудов. IFN γ регулирует процессы иммунного ответа и участвует в ангиогенезе, обеспечивая адаптацию сосудистой сети в условиях хронической гипоксии. Кроме того, эндокан-1 был включён в индекс в качестве маркера эндотелиальной дисфункции, что обусловлено его высокой специфичностью в отражении сосудистых изменений при ПН.

На основании полученных данных разработан Индекс плацентарной дисфункции (ИПД), который позволяет комплексно оценить воспалительные реакции, ангиогенез и степень сосудистых нарушений. ИПД рассчитывается по формуле:

$$\text{ИПД} = (\text{МСР} - 1 \div \text{IFN}\gamma) \times \text{эндокан} - 1$$

Проведённый анализ выявил, что значения индекса варьировали в зависимости от степени выраженности ПН:

В контрольной группе ИПД составил 3,25 усл.ед.;

У пациенток с ПН 1а стадии ИПД составил 3,09 усл.ед.;

У пациенток с ПН 1б стадии ИПД был равен 2,68 усл.ед.;

У пациенток с ПН II стадии ИПД составил 2,16 усл.ед..

Для повышения точности диагностики и оценки риска прогрессирования ПН определена граница переходных значений индекса. Пограничные значения составили 2,9 усл.ед. для перехода от лёгкой к умеренной степени ПН и 2,4 усл.ед. для перехода к выраженной форме ПН.

Эти значения позволяют акушерам-гинекологам оперативно оценить тяжесть патологического процесса и принять своевременные меры по профилактике возможных осложнений.

С целью повышения точности диагностики и акцентирования сосудистых нарушений предложен новый Индекс сосудистой дисфункции (ИСД). В отличие от ИПД, данный индекс опирается на иные параметры и методологию расчёта, включая маркеры васкулопатии и системных сосудистых расстройств. ИСД рассчитывается по формуле:

$$\text{ИСД} = (sFlt - 1 \div PLGF) \times \text{эндокан} - 1$$

Включение sFlt-1 как антиангиогенного фактора и PLGF как проангиогенного показателя отражает состояние ангиогенного баланса, что является важным диагностическим критерием для оценки тяжести ПН. Дополнение индекса эндокан-1 позволяет учесть степень повреждения эндотелия, что значительно повышает информативность полученных данных.

Анализ показал, что значения ИСД значительно повышались с увеличением степени тяжести ПН:

В контрольной группе ИСД составил 0,85 усл.ед.;

У пациенток с ПН 1а стадии ИСД составил 1,12 усл.ед.;

У пациенток с ПН 1б стадии ИСД составил 1,43 усл.ед.;

У пациенток с ПН II стадии ИСД достигал 1,89 усл.ед..

Таким образом, высокий уровень ИСД указывает на выраженные сосудистые нарушения, тогда как его значение ниже 1,0 усл.ед. может свидетельствовать о компенсированных или ранних стадиях ПН.

Особую роль в разработанных индексах играет эндокан-1, который выступает ключевым звеном оценки эндотелиальной дисфункции. Эндокан-1 представляет собой специфичный маркер повреждения эндотелиальных клеток, активно секретируемый при воспалительных процессах и сосудистых нарушениях. Его уровень тесно связан с процессами ангиогенеза, гипоксией и развитием системных воспалительных реакций, что делает его важным индикатором в диагностике плацентарной недостаточности. Увеличение

уровня эндокан-1 при ПН свидетельствует о значительном повреждении эндотелия, что усугубляет нарушение микроциркуляции и газообмена в плаценте.

Исходя из выявленных закономерностей, на основе предложенных индексов разработан алгоритм диагностики и мониторинга состояния пациенток с ПН. Алгоритм включает поэтапное измерение уровней МСР-1, $IFN\gamma$, sFlt-1, PLGF и эндокан-1 на этапах планирования беременности, в динамике гестационного периода и в предродовом периоде. Для повышения практической значимости алгоритм дополнен рекомендациями по коррекции терапевтической тактики в зависимости от выявленных значений индексов.

Представленный алгоритм диагностики и мониторинга плацентарной недостаточности разработан на основе комплексного анализа клинико-иммунологических показателей с использованием предложенных интегративных индексов: индекса плацентарной дисфункции (ИПД) и индекса сосудистой дисфункции (ИСД).

Алгоритм начинается с клинического осмотра и оценки факторов риска у беременных женщин, после чего проводится лабораторное исследование с определением уровней таких биологических маркеров, как МСР-1, $IFN\gamma$, sFlt-1, PLGF и эндокан-1. На основании полученных данных рассчитывается ИПД по формуле $(МСР-1 / IFN\gamma) \times \text{эндокан-1}$. Полученные результаты позволяют разделить пациенток на три категории риска: низкий риск (ИПД $> 3,2$ условных единиц), умеренный риск (ИПД от 2,4 до 2,9 усл.ед.) и высокий риск (ИПД $< 2,4$ усл.ед.).

Важным этапом алгоритма является последующий расчёт индекса сосудистой дисфункции (ИСД), определяемого по формуле $(sFlt-1 / PLGF) \times \text{эндокан-1}$. Использование ИСД позволяет более детально уточнить степень выраженности сосудистых нарушений у пациенток с различными стадиями ПН и также выделить три группы риска: выраженная сосудистая дисфункция (ИСД $> 1,5$ усл.ед.), умеренная сосудистая дисфункция (ИСД от 1,0 до 1,5 усл.ед.) и лёгкая сосудистая дисфункция (ИСД $< 1,0$ усл.ед.).

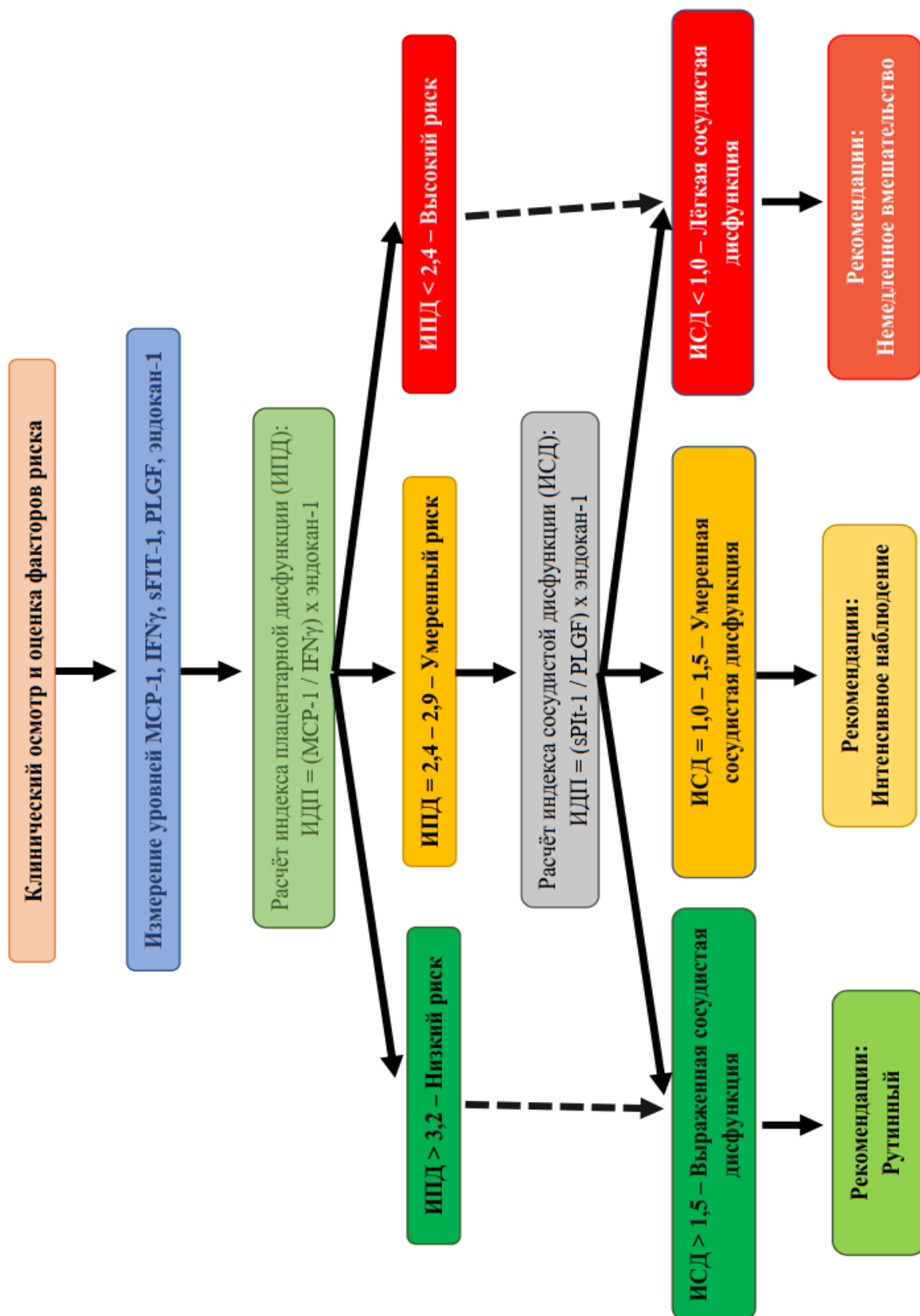


Рис.5.1. Алгоритм диагностики и оценки степени тяжести плацентарной недостаточности на основе расчёта интегральных индексов (ИПД и ИСД) для выбора акушерской тактики.

В зависимости от результатов расчёта индексов предлагаются клинические рекомендации:

- пациенткам с низким риском рекомендован рутинный мониторинг и профилактические мероприятия;

- женщинам с умеренным риском рекомендовано интенсивное наблюдение, дополнительное лабораторное и инструментальное обследование;

- пациенткам с высоким риском показано немедленное медицинское вмешательство, направленное на профилактику осложнений и минимизацию неблагоприятных исходов беременности.

Таким образом, предложенный алгоритм представляет собой структурированный подход к ведению беременности и позволяет своевременно выявлять степень выраженности плацентарной недостаточности, эффективно оценивать состояние фетоплацентарной системы и прогнозировать перинатальные исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период беременности плацента играет важную роль в обеспечении развития и роста малыша в утробе матери. Она является своеобразным мостиком между матерью и ребенком, обеспечивая поступление кислорода, питательных веществ и гормонов. Однако иногда происходит нарушение этого важного процесса, и возникает плацентарная дисфункция [4, С.34-84; 11, С.4-9]. Плацентарная дисфункция является для рожениц и новорожденных серьезной проблемой во всем мире и представляет собой острый или хронический клинико-морфологический симптомокомплекс, возникающий в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма. Исходом плацентарной дисфункции является развитие острой или хронической гипоксии плода, а также задержка внутриутробного развития. Это может произойти из-за различных причин, которые могут оказать негативное влияние на функционирование плаценты [17, С.64-74; 22, С.70-78; 29, Р.64]. Плацентарная дисфункция или недостаточность может быть вызвана различными факторами, включая: анемию матери: недостаток железа или витаминов может привести к ухудшению работы плаценты. Гестационный сахарный диабет: у женщин с диабетом могут возникнуть проблемы с функционированием плаценты. Гипертония: высокое кровяное давление может привести к сужению кровеносных сосудов плаценты и нарушению ее работы. Влияние никотина, даже пассивного, употребление наркотиков, многоплодная беременность, нарушения в работе иммунной системы [41, Р.1753; 65, Р.618-626]. Один из ведущих патогенетических механизмов развития ПН – нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, сопровождающиеся повышением вязкости крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции и сосудистого тонуса, недостаточностью артериального кровообращения [52, Р.291-230; 65, Р.618-626; 71, Р.37-44].

В последние годы рядом ученых ведущая роль отводится сосудистым факторам, влияющим на развитие плаценты, дисбаланс которых приводит к развитию плацентарной недостаточности [108, Р. 179-187]. Особое значение для развития сосудистой сети плаценты и ее нормального функционирования имеют сосудистые факторы, стимулирующие пролиферацию эндотелиальных клеток и увеличивающие их жизнеспособность [115, Р.373-382]. К ним относятся: эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PIGF) и фактор роста фибробластов (bFGF). На поздних стадиях ангиогенеза макрофаги, фибробласты и гладкомышечные клетки секретируют антиангиогенные факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, не снижая их жизнеспособности.

Все вышесказанное явилось обоснованием проведения исследований в этом направлении. Была определена цель - изучить роль иммунологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при нарушении МППК для обоснования возможности и целесообразности дифференцированного подхода к выбору адекватной акушерской тактики. Для решения поставленной цели были определены ряд задач. Выполнение исследования базировалось на комплексном анализе данных, включающих клинические, лабораторные и иммунологические показатели. В нем приняли участие 93 беременных женщин с нарушением маточно-плацентарно -плодового кровотока различной степени тяжести.

На основании доплерометрии определены 3 степени декомпенсированной формы плацентарной дисфункции: I степень ПН, которая включала: - Ia степень - нарушение гемодинамики происходит только в маточно-плацентарном кровотоке – 37 беременных, составили 1-ю группу и - Ib степень - нарушение возникает только плодово-плацентарном кровотоке – 32 беременные, составили 2-группу и II степень, при которой происходит нарушение кровотока на двух уровнях, но они не достигают критических значений – 24 беременные составили 3-ю группу.

Все обследованные женщины были в возрасте от 20 до 38 лет со средним значением $26,8 \pm 2,7$ лет. Контрольную группу составили 50 женщин с физиологически протекающей беременностью в тех же сроках гестации. Все пациентки проходили лечение в перинатальном центре Сурхандарьинской области. Исследование проводилось в период с 2022 по 2024 годы. У всех беременных оценивали семейный, соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Обследование проводилось согласно стандартам ведения беременных женщин со сроком 28-38 недель гестации. С помощью доплерометрии изучали показатели маточно-плацентарного, плодно-плацентарного, пупочной и маточной артерий.

Иммунологические исследования проводились изучением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α , MCP-1, IFN γ), ростовых факторов (VEGF A, PLGF, TGF β , sFlt-1) и уровня ESM-1 (эндокан-1).

В современных условиях особую значимость приобретает комплексный подход к оценке состояния беременных женщин, включающий анализ анамнестических данных, динамическое наблюдение за течением беременности и оценку показателей фетоплацентарного кровотока. Такой подход позволяет своевременно выявлять предрасполагающие факторы, проводить профилактику осложнений и снижать частоту неблагоприятных исходов беременности [125, P.20-5; 121, P.1094-1112].

Сбор анамнестических данных был проведён с целью выявления факторов риска, предрасполагающих к развитию плацентарной недостаточности, а также для выявления возможных патофизиологических механизмов, влияющих на прогрессирование данной патологии. Особое внимание уделялось возрастным характеристикам пациенток, их социальным и профессиональным условиям, наличию вредных привычек, а также экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям. Такой подход позволил систематизировать информацию и выявить наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на развитие различных стадий плацентарной недостаточности.

Результаты физикального обследования продемонстрировали чёткую корреляцию между тяжестью плацентарной недостаточности и степенью нарушений со стороны материнского организма и плода. Снижение окружности живота, уменьшение массы тела, снижение высоты стояния дна матки и увеличение частоты задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП) свидетельствуют о прогрессирующей дисфункции плаценты и ухудшении условий внутриутробного развития. Эти параметры были рассмотрены в качестве значимых диагностических критериев при ведении беременных женщин с плацентарной недостаточностью, что позволило своевременно принимать меры по коррекции данной патологии и снижать риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Физиологическое развитие и динамичный рост плаценты напрямую зависят от успешной инвазии трофобласта, а также от правильно организованных процессов васкулогенеза и ангиогенеза. Контроль активности плацентарного ангиогенеза осуществляется посредством сложного взаимодействия факторов роста, обладающих как стимулирующим, так и ингибирующим эффектом, в совокупности с множеством цитокинов [136,Р.758-767].

Учитывая вышеизложенное, акцент сделан на изучении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, IFN- γ) и факторов роста (VEGF A, PLGF, TGF, эндокан-1) в контексте патологических изменений плацентарного кровотока и эндотелиальной дисфункции.

Переходя непосредственно к анализу изученных параметров, следует остановиться на уровне провоспалительного цитокина IL-1 β , играющего важную роль в активации врождённого иммунитета и формировании плацентарного кровообращения [97, Р.544]. Сравнение уровней IL-1 β в исследуемых группах показало, что в группе беременных с плацентарной недостаточностью 1a стадии данный показатель возрос в 1,14 раза ($p < 0,05$). У пациенток с ПН 1b стадии уровень IL-1 β был выше контрольных значений в 1,21 раза ($p < 0,05$) и превосходил значения группы с ПН 1a стадии в 1,06 раза.

Максимальные концентрации IL-1 β были зарегистрированы в группе пациенток с ПН II стадии, которые на 40% были выше значений контроля ($p < 0,001$).

В группе пациенток с ПД 1a стадии данный показатель превышал контрольные значения на 31% ($p < 0,05$). Во второй группе концентрация IL-6 был на 42% выше контроля ($p < 0,05$) и на 9% выше уровня пациенток первой группы с ПН 1a. Самый высокий уровень IL-6 отмечен в третьей группе (ПН II стадии), достигнув $88,4 \pm 5,1$ пг/мл, что было выше контрольных значений на 66% ($p < 0,001$) и превосходил показатели первой и второй групп соответственно на 26% и 17%.

TNF- α один из ключевых маркеров воспалительной активности в период беременности. Повышение его концентрации при плацентарной дисфункции свидетельствует о нарушении баланса между провоспалительными и противовоспалительными механизмами. В группе пациенток с ПН 1a стадии его концентрация выросла на 44%, ($p < 0,05$). Во второй группе уровень TNF- α в 1,6 раза превышал контрольные показатели и на 11% был выше, чем в первой группе. Наибольшее повышение зафиксировано в третьей группе — на 84% выше, чем в контроле, на 28% выше значений первой группы и на 15% — второй группы.

Исследование уровня MCP-1 выявило аналогичную тенденцию к нарастанию его концентрации по мере утяжеления ПД. В первой группе концентрация уровня MCP-1 был на 21,5% выше контроля, ($p < 0,05$). У пациенток второй группы этот показатель в 1,27 раза превосходил значение контрольной группы и на 4,5% был выше значений первой группы. Наиболее выраженное повышение MCP-1 отмечалось в третьей группе ($185,3 \pm 7,6$ пг/мл), что на 50,5% был выше контрольных значений.

Исследование уровня IFN γ , цитокина с ключевой ролью в активации клеточного иммунитета и противовирусной защиты, выявило разнонаправленные изменения. У пациенток первой группы его уровень повысился до $53,4 \pm 1,9$ пг/мл (на 41% выше контроля, $p < 0,05$), во второй —

до $58,3 \pm 1,8$ пг/мл (выше контроля в 1,54 раза и первой группы на 9%). В третьей группе, напротив, было отмечено снижение концентрации IFN γ на 27%, $p < 0,001$).

Анализ уровней пяти исследованных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и IFN γ) показал их тесную связь с тяжестью плацентарной недостаточности. Повышение IL-1 β , IL-6 и TNF- α сопровождало нарастание воспалительных реакций, что подтверждается данными Tapilskaya et al. (2013) и Szpera-Gozdziewicz et al. (2019). MCP-1 продемонстрировал наиболее выраженный рост на фоне тяжёлой ПН, что согласуется с исследованиями Kucukbas et al. (2020). Напротив, снижение IFN γ у пациенток с тяжёлой ПН указывает на истощение иммунного ответа, что отмечено в работе Gotsch et al. (2007). Указанные цитокины являются информативными маркерами воспалительных процессов при плацентарной недостаточности и могут служить прогностическими индикаторами осложнённого течения беременности. Ангиогенез и васкулогенез находятся под контролем ряда сигнальных молекул, среди которых особое место занимают цитокины (например, MCP-1, IFN γ , IL-1 β) и ростовые факторы (bFGF, VEGF, PLGF, TGF- β). Корректное функционирование этих механизмов также зависит от взаимодействия эндотелиальных клеток, элементов экстрацеллюлярного матрикса и клеток окружающей среды, таких как макрофаги, гладкие мышечные клетки и фибробласты [107, P.23]. Изучение уровней VEGF A, PLGF, sFlt-1 и эндокан-1, позволил выявить закономерности в формировании сосудистых нарушений на различных стадиях плацентарной дисфункции. Анализ данных показателей может иметь важное значение не только для выявления механизмов развития патологии, но и для оптимизации подходов к диагностике и прогнозированию осложнённого течения беременности. Уровни VEGF-A и PLGF постепенно снижались по мере увеличения степени тяжести плацентарной дисфункции, что подтверждает угнетение процессов ангиогенеза. Концентрация VEGF-A снизилась от $176,3 \pm 1,9$ пг/мл в контроле до $125,9 \pm 9,5$ пг/мл в третьей группе. Уровень PLGF снизился с $435,8 \pm 13,1$

пг/мл в контроле до $319,2 \pm 8,2$ пг/мл у пациенток с ПН II стадии. Напротив, концентрация антиангиогенного фактора sFlt-1 прогрессивно возрастала: от $1892,3 \pm 58,6$ пг/мл в контроле до $3158,6 \pm 61,3$ пг/мл в третьей группе, что отражает значительное ухудшение плацентарной перфузии. Особое значение имеет эндокан-1, новый маркер эндотелиальной дисфункции. Его уровень резко возрастал с увеличением тяжести ПН: от $0,7 \pm 0,03$ нг/мл в контроле до $27,2 \pm 1,9$ нг/мл у пациенток с наиболее тяжёлой формой ПН (рост в 38,9 раза). Это подчёркивает его высокую чувствительность к эндотелиальным повреждениям и воспалительным процессам.

Таким образом, полученные результаты подчёркивают значимость изучения цитокинов и факторов роста в диагностике плацентарной недостаточности, позволяя более глубоко понять механизмы развития эндотелиальной дисфункции и уточнить подходы к диагностике и терапии данной патологии. С учётом данных, полученных в ходе собственного исследования и результатов анализа литературы, для корреляционного анализа были отобраны наиболее значимые иммунологические и клинические показатели. В число иммунологических маркеров вошли цитокины VEGF-A, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ , MCP-1, проангиогенный фактор PLGF, антиангиогенный маркер sFlt-1 и маркер эндотелиальной дисфункции эндокан-1.

Среди клинических параметров изучались показатели угрозы прерывания беременности, гипертонуса матки, наличия кровянистых выделений, слабости родовой деятельности, масса новорождённого и его состояние по шкале Апгар на первой минуте жизни.

Результаты корреляционного анализа выявили различное количество взаимосвязей в каждой группе, при этом учитывались как умеренные ($r=0,3-0,69$), так и высокие корреляции ($r \geq 0,7$), наряду с менее выраженными корреляциями, которые могут свидетельствовать о скрытых или компенсаторных механизмах патогенеза ПН.

В первой группе пациенток с ПН 1а стадии установлено 63 значимых корреляционных связи, среди которых 12 были высокими ($r \geq 0,7$). Наиболее выраженные взаимосвязи отмечались между IL-6 и IL-1 β ($r=0,63$), IL-6 и TNF- α ($r=0,66$), а также между IL-6 и состоянием новорождённого по шкале Апгар ($r=0,66$). Эндокан-1 продемонстрировал значимые отрицательные корреляции с массой новорождённого ($r=-0,24$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,5$) и гипертонусом матки ($r=-0,64$), что подчёркивает его значимость как маркера сосудистых нарушений при ПН.

Во второй группе с ПН 1б стадии было выявлено 58 значимых взаимосвязей (10 из которых имели высокую степень выраженности). Важными взаимосвязями были корреляции между IL-1 β и TNF- α ($r=0,67$), а также между PLGF и массой новорождённого ($r=0,65$). Значительные отрицательные корреляции выявлены между уровнем sFlt-1 и показателями PLGF ($r=-0,6$), IL-6 ($r=-0,56$) и MCP-1 ($r=-0,56$), что подтверждает нарушение ангиогенного баланса при усилении тяжести ПН. Эндокан-1 демонстрировал важную корреляцию с угрозой прерывания беременности ($r=0,57$) и отрицательную взаимосвязь с массой новорождённого ($r=-0,64$).

В третьей группе пациенток с наиболее тяжёлой формой плацентарной недостаточности (II стадия) отмечено 57 значимых корреляционных связей, среди которых 11 имели высокую степень выраженности. Наиболее яркими оказались корреляции IL-1 β со слабостью родовой деятельности ($r=0,69$) и PLGF с гипертонусом матки ($r=0,66$). Интересны также отрицательные связи IL-1 β с VEGF-A ($r=-0,62$) и массой новорождённого ($r=-0,45$), что отражает подавление ангиогенеза и усугубление внутриутробной гипоксии при выраженном воспалении.

Эндокан-1 демонстрировал отрицательную корреляцию с массой новорождённого ($r=-0,42$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,56$), подтверждая свою роль в формировании тяжёлой сосудистой дисфункции.

На основе проведённого анализа была определена необходимость разработки интегративных индексов, позволяющих комплексно и объективно

оценивать степень выраженности ПН. Был предложен индекс плацентарной дисфункции (ИПД), рассчитываемый по формуле: $(MCP-1/IFN\gamma) \times \text{эндокан-1}$.

Выбор параметров MCP-1, $IFN\gamma$ и эндокан-1 обусловлен их тесными корреляционными связями с воспалительными и сосудистыми нарушениями. Показатели ИПД продемонстрировали чёткую закономерность снижения по мере увеличения тяжести ПН: от 3,25 усл. ед. в контроле до 2,16 усл. ед. во II стадии ПН. Определены пограничные значения для оценки степени риска: низкий ($>3,2$ усл. ед.), умеренный (2,4-2,9 усл. ед.) и высокий ($<2,4$ усл. ед.). Для дополнительного уточнения состояния сосудистой системы предложен индекс сосудистой дисфункции (ИСД), рассчитываемый по формуле: $(sFlt-1 / PLGF) \times \text{эндокан-1}$. С увеличением тяжести плацентарной недостаточности уровень ИСД закономерно возрастал от 0,85 усл. ед. в контроле до 1,89 усл. ед. при II стадии ПН. Значения ИСД позволили выделить лёгкую ($<1,0$ усл. ед.), умеренную (1,0-1,5 усл. ед.) и выраженную сосудистую дисфункцию ($>1,5$ усл. ед.). В обоих индексах ключевую роль играет эндокан-1, чётко отражающий степень поражения эндотелия и сосудистых нарушений.

С учётом полученных данных был разработан и представлен алгоритм диагностики и мониторинга плацентарной недостаточности, включающий клинический осмотр и измерение уровней MCP-1, $IFN\gamma$, sFlt-1, PLGF и эндокан-1. Результаты расчёта ИПД и ИСД позволяют подразделить пациенток на группы с низким, умеренным и высоким риском, каждому из которых соответствуют конкретные рекомендации.

Таким образом, комплексный подход, предложенный в настоящей работе, позволяет объективно оценить тяжесть плацентарной дисфункции, выделить группы риска и улучшить прогноз для матери и плода, что подчёркивает клиническую и практическую значимость полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадеев Н.Р., Терегулова Л.Е., Ульянина Е.В., Ахмадеева Д.Г. Ранняя и поздняя задержка роста плода. Дифференциальная диагностика, критерии неблагоприятного перинатального исхода. ДКМШ.2019;1(23):3-7.
2. Баев О.Р., Карапетян А.О., Низяева Н.В., Садекова А.А., Красный А. М. Содержание внеклеточной ДНК плода в материнской крови и экспрессия ДНК-распознающих ZBP-1 рецепторов в структурах плаценты при преэклампсии и преждевременных родах. 2019; 3: 179–84.
3. Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2021;8: 13-17.
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484 (авторы Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др.). Москва, 2016. 72 с.
5. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 2011; 3: 50-4.
6. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Сонгорова Е.Н., Белоусова А.В., Каск Л.Н., Чемезов А.С. Синдром внезапной смерти плода // Акуш и гинекол. – 2011. – 7. - С. 79—83.
7. Мурашко Андрей Владимирович, Файзуллин А.Л., Мурашко Л.Е. Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2015; 2 (3): 4-7.
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".
9. Пун Л.К., Шеннан А., ХайЕтт Дж. А., Капур А., Хадар Е., Дивакар Н., Маколифф Ф., Да Силва Коста Ф., Фон Датесцен Р., Макинтай Р Х. Д., Кихара А.Б., Ди Ренцо Дж. К., Ромеро Р., Николаидес К.Х., Ход М.

Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой, Е.Л. Яроцкой, И.И. Баранова) // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2019. №4 (26).

10. Ревина Д.Б., Балацкий А.В., Ларина Е.Б., Мамедов Н.Н., Самоходская Л.М., Панина О.Б. Плацента-ассоциированные осложнения беременности: влияние полиморфизма rs4065 гена урокиназы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(1): 5–10.

11. Савельева, Г.М. Эклампсия в современном акушерстве. / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4-9.

12. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., Клименко П.А. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. - 9 (3). - С. 5-11.

13. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;4:25-30.

14. Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 5-10.

15. Сидорова, И. С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология – 2014. - № 6. - С. 4- 9.

16. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Тардов М.В., Стулин И.Д. Особенности церебрального кровотока при тяжелой преэклампсии и эклампсии. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 90-99.

17. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Кокин А.А. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет. *Акушерство и гинекология*. 2021; 4: 64-74.
18. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14(4): 5-14.
19. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 136с.
20. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. Патофизиология плода и плаценты., М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 176с.
21. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 17-28.
22. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):70–78.
23. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2019;23(1):45-50.
24. Тимохина Е.В., Саакян М.Г., Зафириди Н.В., Богомазова И.М. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением. //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2019; 6(2): 94-97.
25. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Губанова Е.С. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 5-10.

26. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Федюнина И.А., Асланов А.Г. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения. *Акушерство и гинекология*. 2021; 9: 42-49.
27. Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре. *Акушерство и гинекология*. 2018; 5: 12-9.
28. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension*. 2018 Feb;71(2):306-316.
29. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension During Pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Aug 27;22(9):64.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):e26-e50.
31. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):131-2.
32. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*. 2007 Jul;110(1):128-33.
33. AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*. 2007 Jul;110(1):128-33.
34. Åsvold BO, Vatten LJ, Romundstad PR, Jenum PA, Karumanchi SA, Eskild A. Angiogenic factors in maternal circulation and the risk of severe fetal growth restriction. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 15;173(6):630-9.
35. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr;23(2):119-125.

36. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Aug;46(2):208-15.
37. Bakalis S, Peeva G, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Oct;46(4):446-51.
38. Bakalis S, Silva M, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May;45(5):551-8.
39. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011:214365.
40. Barton JR, Woelkers DA, Newman RB, Combs CA, How HY, Boggess KA, Martin JN Jr, Kupfer K, Sibai BM; PETRA (Preeclampsia Triage by Rapid Assay) Trial. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;222(3):259.e1-259.e11.
41. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753.
42. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.

43. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):624-9.
44. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Gynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, Chan Y, Harding JE, Yockell-Lelièvre J, Hu Y, Chappell LC, Griffin MJ, Shennan AH, Magee LA, Gruslin A, von Dadelszen P. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016 Jun;42:1-8.
45. Benzing T. Hypertension: Testing for pre-eclampsia: paving the way to early diagnosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Apr;12(4):200-2.
46. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, Ohkuchi A, Park JS, Saito S, Tan KH, Yamamoto T, Dietl A, Grill S, Verhagen-Kamerbeek WDJ, Shim JY, Hund M. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019 Jul;74(1):164172.
47. Birdir C, Fryze J, Frölich S, Schmidt M, Köninger A, Kimmig R, Schmidt B, Gellhaus A. Impact of maternal serum levels of Visfatin, AFP, PAPP-A, sFlt-1 and PlGF at 11-13 weeks gestation on small for gestational age births. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Mar;30(6):629-634.
48. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;366:l2381.
49. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473-82.
50. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016 Nov;102:47-50.

51. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, Nelson-Piercy C, Gill C, Webster P, Poston L, Chappell LC. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):874-85.
52. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul;13:291-310.
53. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impey L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorghiou AT, Knight M, Vatish M. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension.* 2019 Oct;74(4):983-990.
54. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Aug;10(8):466-80.
55. Chaiworapongsa T, Romero R, Erez O, Tarca AL, Conde-Agudelo A, Chaemsaitong P, Kim CJ, Kim YM, Kim JS, Yoon BH, Hassan SS, Yeo L, Korzeniewski SJ. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 20-24 weeks: a role for angiogenic index-1 (PlGF/sVEGFR-1 ratio). *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Dec;217(6):682.e1-682.e13.
56. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, Chaemsaitong P, Dong Z, Yeo L, Hassan SS. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jan;27(2):132-44.
57. Chang JJ, Muglia LJ, Macones GA. Association of early-onset preeclampsia in first pregnancy with normotensive second pregnancy outcomes: a population-based study. *BJOG.* 2010 Jul;117(8):946-53.

58. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2121-31.
59. Cheng SW, Chou HC, Tsou KI, Fang LJ, Tsao PN. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and 2-year developmental outcome. *Early Hum Dev*. 2004 Jan;76(1):39-46.
60. Costa RA, Hoshida MS, Alves EA, Zugaib M, Francisco RP. Preeclampsia and superimposed preeclampsia: The same disease? The role of angiogenic biomarkers. *Hypertens Pregnancy*. 2016 May;35(2):139-49.
61. Cox LS, Redman C. The role of cellular senescence in ageing of the placenta. *Placenta*. 2017 Apr;52:139-145.
62. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;211(6):669.e1-10.
63. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar;31(3):303-9.
64. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Dominguez C, Gratacos E, Figueras F. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):340-8.
65. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):618-626.
66. Dai L, Chen Y, Sun W, Liu S. Association Between Hypertensive

Disorders During Pregnancy and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease: A Population-Based Follow-Up Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Sep;40(9):1129-1138.

67. Dildy GA 3rd, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol.* 2007 Jun;31(3):135-41.

68. Does R, Messinger D, Verhagen-Kamerbeek WD, Reim M, Hund M, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One.* 2016 May 31;11(5):e0156013.

69. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):565.

70. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 May 4;393(10183):1807-1818.

71. Evers AC, van Rijn BB, van Rossum MM, Bruinse HW. Subsequent pregnancy outcome after first pregnancy with normotensive early-onset intrauterine growth restriction at <34 weeks of gestation. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):37-44.

72. Espinoza J. Abnormal fetal-maternal interactions: an evolutionary value? *Obstet Gynecol.* 2012 Aug;120(2 Pt 1):370-4.

73. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset preeclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Oct;40(4):373-82.

74. Ferreira I, Peeters LL, Stehouwer CD. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence. *J Hypertens.* 2009 Oct;27(10):1955-9.

75. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):655-9.

76. Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):177-82.
77. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Aug;2(8):569-581.
78. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 May;43(5):525-32.
79. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):530-7.
80. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*. 2012 May;58(5):837-45.
81. Halliday HL. Neonatal management and long-term sequelae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Dec;23(6):871-80.
82. Hendrix M, Bons J, van Haren A, van Kuijk S, van Doorn W, Kimenai DM, Bekers O, Spaanderman M, Al-Nasiry S. Role of sFlt-1 and PIGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2020 Jan;57(1):44-58.
83. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2255.
84. Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):265-273.

85. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PLGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-89.
86. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, GarcíaBurguillo A, Jiménez EA, Galindo A. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 13;16(8):19009-26.
87. Holston AM, Qian C, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr;200(4):392.e1-10.
88. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-1131.
89. International Stillbirth Alliance Collaborative for Improving Classification of Perinatal Deaths, Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D, Leisher SH, Erwich JJHM, Draper ES, McClure EM, Reinebrant HE, Oats J, McCowan L, Kent AL, Gardener G, Gordon A, Tudehope D, Siassakos D, Storey C, Zuccollo J, Dahlstrom JE, Gold KJ, Gordijn S, Pettersson K, Masson V, Pattinson R, Gardosi J, Khong TY, Frøen JF, Silver RM. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun;22(3):176185.
90. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001 Nov 24;323(7323):1213-7.
91. Kattah A, Milic N, White W, Garovic V. Spot urine protein measurements in normotensive pregnancies, pregnancies with isolated proteinuria and preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Oct 1;313(4):R418-R424.

92. Kattah AG, Scantlebury DC, Agarwal S, Mielke MM, Rocca WA, Weaver AL, Vaughan LE, Miller VM, Weissgerber TL, White W, Garovic VD. Preeclampsia and ESRD: The Role of Shared Risk Factors. *Am J Kidney Dis.* 2017 Apr;69(4):498-505.
93. Klungsøyr K, Morken NH, Irgens L, Vollset SE, Skjaerven R. Secular trends in the epidemiology of pre-eclampsia throughout 40 years in Norway: prevalence, risk factors and perinatal survival. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012 May;26(3):190-8.
94. Kwiatkowski S, Kwiatkowska E, Rzepka R, Torbe A, Dolegowska B. Ischemic placental syndrome--prediction and new disease monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):2033-9.
95. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016 Jun;77(2):97-100.
96. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672-83.
97. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12.
98. Lou WZ, Jiang F, Hu J, Chen XX, Song YN, Zhou XY, Liu JT, Bian XM, Gao JS. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women. *Dis Markers.* 2019 Jul 16;2019:6270187.
99. MacDonald TM, Tran C, Kaitu'u-Lino TJ, Brennecke SP, Hiscock RJ, Hui L, Dane KM, Middleton AL, Cannon P, Walker SP, Tong S. Assessing the sensitivity of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 at 36 weeks' gestation to predict small-for-gestational-age infants or late-onset preeclampsia: a prospective nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Aug 31;18(1):354.

100. Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities. *Obstet Gynecol.* 2015 Apr;125(4):938-947.
101. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M; WAPM. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008;36(4):277-81.
102. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58.
103. Mendez-Figueroa H, Truong VT, Pedroza C, Chauhan SP. Morbidity and Mortality in Small-for-Gestational-Age Infants: A Secondary Analysis of Nine MFMU Network Studies. *Am J Perinatol.* 2017 Mar;34(4):323-332.
104. Miranda J, Triunfo S, Rodriguez-Lopez M, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Gratacós E. Performance of third-trimester combined screening model for prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):353-360.
105. Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Dec;21(6):491-5.
106. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med.* 2008;36(5):419-24.
107. National Institute for Health and Care Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio). Diagnostics guidance. Published: 11 May 2016. nice.org.uk/guidance/dg23

108. Navaratnam K, Abreu P, Clarke H, Jorgensen A, Alfirevic A, Alfirevic Z. Evaluation of agreement of placental growth factor (PlGF) tests and the soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/PlGF ratio, comparison of predictive accuracy for pre-eclampsia, and relation to uterine artery Doppler and response to aspirin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jan;32(2):179-187.
109. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Takahashi K, Matsuda Y, Suzuki M. Threshold of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for the imminent onset of preeclampsia. *Hypertension.* 2011; 58:859–866.
110. Osman O, Maynard S (2019) Proteinuria in pregnancy-Review. *Front Womens Health.* 4: 1-5.
111. Parchem JG, Brock CO, Chen HY, Kalluri R, Barton JR, Sibai BM; Preeclampsia Triage by Rapid Assay Trial (PETRA) Investigators. Placental Growth Factor and the Risk of Adverse Neonatal and Maternal Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):665-673.
112. Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med.* 2004 Oct 18;200(8):951-5.
113. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol.* 2014 Apr;38(3):133-8.
114. PAGE EW. Placental dysfunction in eclamptogenic toxemias. *Obstet Gynecol Surv.* 1948 Oct;3(5):615-28.
115. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, Sarabia MD, Laíz B, Duque M, Navarro M, Calmarza P, Hund M, Álvarez FV; STEPS investigators. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset preeclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):373-382.
116. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2012 Mar;59(3):740-6.

117. Pinheiro TV, Brunetto S, Ramos JG, Bernardi JR, Goldani MZ. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2016 Aug;7(4):391-407.
118. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. 2020 Dec 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
119. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):631-4.
120. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct 20:S0002-9378(20)31196-0.
121. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.
122. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911-9.
123. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, Verlohren S, Perschel FH, Arany Z, Lim KH, Thadhani R, Karumanchi SA. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013 May;32(2):189-201.
124. Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*. 1991 Jul-Aug;12(4):301-8.
125. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? *Placenta*. 2014 Feb;35 Suppl:S20-5.

126. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Nov 8:S0002-9378(20)31115-7.
127. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, BlomstromLundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol Pol*. 2019;77(3):245-326.
128. Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):989-90.
129. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A(Suppl A):S32-7.
130. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):139-45.
131. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993 Jun 5;341(8858):1447-51.
132. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T, Piccoli GB. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013 Jan;83(1):177-81.
133. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, Neve FV, Nigra M, Cicilano M, Nuzzo AM, Giuffrida D, Biolcati M, Nichelatti M, Gaglioti P, Todros T, Piccoli GB. Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study. *Dis Markers*. 2015;2015:127083.
134. Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Tarca AL, Gervasi MT, Kusanovic JP, Mittal P, Ogge G, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Dong Z, Kim SK, Yeo L, Hassan SS. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors

precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;23(12):1384-99.

135. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Álvarez FV. Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clin Chem Lab Med.* 2018 Jan 26;56(2):303-311.

136. Sabriá E, Lequerica-Fernández P, Lafuente-Ganuza P, Eguia-Ángeles E, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Barceló C, Álvarez FV. Addition of N-terminal pro-B natriuretic peptide to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio >38 improves prediction of pre-eclampsia requiring delivery within 1 week: a longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):758-767.

137. Sharp A, Chappell LC, Dekker G, Pelletier S, Garnier Y, Zeren O, Hillerer KM, Fischer T, Seed PT, Turner M, Shennan AH, Alfirevic Z. Placental Growth Factor informed management of suspected pre-eclampsia or fetal growth restriction: The MAPPLE cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Oct;14:228233.

138. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorghiou AT, Alfirevic Z. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Oct;241:109-118.

139. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem.* 2013 Jan;153(1):13-9.

140. Schlembach D. Fetal Growth Restriction - Diagnostic Work-up, Management and Delivery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020 Oct;80(10):1016-1025.

141. Signore C, Mills JL, Qian C, Yu K, Lam C, Epstein FH, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):338-44.
142. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Mar;24(2):131-8.
143. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2002 Jan 3;346(1):33-8.
144. Sood, Akanksha MBBS, MS OBGY, DNB, MRCOG; Mathen, Stephy MBBS, MRCOG, MPhil, DFFP Audit of Management of Gestational Proteinuria [25L], *Obstetrics & Gynecology*: May 2017 - Volume 129 - Issue 5 - p S128.
145. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol.* 2019 Sep;134-135:1-10.
146. Elena Timokhina, Alexander Strizhakov, Sapiyat Ibragimova, Evgeny Gitel, Irina Ignatko, Vera Belousova and Nikoleta Zafiridi "Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 Occupy a New Role in Severe Preeclampsia", *Journal of Pregnancy*, vol. 2020, Article ID 8369645, 7 pages, 2020.
147. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* 2017 Mar;40(3):213-220.
148. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467-74.
149. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep;195(3):723-8.
150. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine

kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):346-52.

151. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):58.e1-8.

152. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):800-9.

153. Vikse BE. Pre-eclampsia and the risk of kidney disease. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):104-6.

154. Wang Y, Liu C, He X, Li Y, Zou Y. Effects of metoprolol, methyldopa, and nifedipine on endothelial progenitor cells in patients with gestational hypertension and preeclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019 Apr;46(4):302-312.κ

155. Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Lin SY, Yen TH, Chuang FR, Chen PC, Huang CC, Wen CP, Sung FC, Morisky DE. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *CMAJ*. 2013 Feb 19;185(3):207-13.

156. Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset preeclampsia? A retrospective study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26937.

157. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul;124(1):120-133.

158. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 2008 Jan 26;336(7637):211-5.

159. Wu CC, Chen SH, Ho CH, Liang FW, Chu CC, Wang HY, Lu YH. End-stage renal disease after hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Feb;210(2):147.e1-8.
160. Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S, Kawabata K, Minakawa S, Hirai C, Kusaka H, Murabayashi N, Inde Y, Nagura M, Umazume T, Itakura A, Maeda M, Sagawa N, Ohno Y, Kataoka S, Fujimori K, Kudo Y, Ikeda T, Nakai A, Minakami H. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia - an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Sep;95(9):1048-54.
161. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173-92.
162. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, Qian C, Lim KH, Karumanchi SA, Rana S. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 May;23(5):366-70.
163. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):13-22.
164. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dinkel C, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2016 Aug;128(2):261-269.
165. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Schoedl M, Grill S, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Mar;53(3):367-375.

166. Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 May;84(5):419-24.

167. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001 Feb;97(2):261-7.