

# **Diplomarbeit**

## **Regulatorische und adaptive Prozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System. Prognostizierung und Prophylaxe von geburtshilflichen und perinatalen Komplikationen**

Eingereicht von

**Rete Iuliia**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinische Abteilung für allgemeine Kinder- und Jugendchirurgie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. Johannes Schalamon**

Graz, 13. Juni 2016

*Eidesstattliche Erklärung*

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 13. Juni 2016*

*Iuliia Retc eh.*

## **Danksagungen**

Mein Dank geht nach Russland an meinen Freund, Kollege und Computerspezialist, Hr. DI Petrov Dmitrij Petrovich, sowie allen medizinischen Helfern, von Krankenschwestern bis zu den mich unterstützenden Professoren.

In Österreich gilt mein Dank Hr. Priv.-Doz. Dr. Johannes Schalamon, der die Betreuung und Unterstützung meiner Habilitationsschrift (hierher Diplomarbeit) übernommen hat, sowie mein Mann, der mir als Nichtmediziner mit seinen Deutschkenntnissen mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Die Habilitationsschrift wurde an der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie der „Staatliche Lehranstalt höchste Berufsausbildung Staatliche medizinische Akademie von Kemerovo der Föderale Agentur für Gesundheit- und soziale Entwicklung der Russischen Föderation“, an der Medizinischen Military-Akademie von Sankt-Petersburg und an der Leningrader regionale Kinderpathologieabteilung in Sankt-Petersburg im Zeitraum von 2004 bis 2011 ausgeführt. Die wissenschaftliche und fachliche Consultant der Habilitationsschrift war Uschakova Galina Aleksandrovna, Doktor der medizinischen Wissenschaften, Professor (Staatliche medizinische Akademie von Kemerovo, Russischen Föderation). Bescheid von Moskau (VAK) wurde am 1. Juli 2011 (Bescheid Nr. 29g/17) gegeben. In Österreich wurde es für die Nostrifizierung (Bescheid von 15. November 2012) gemacht.

#### **Offizielle Opponenten:**

Doktor der medizinischen Wissenschaften Professor Brüchina Elena Vladimirovna

Doktor der medizinischen Wissenschaften Professor Sandakova Elena Anatoljevna

Doktor der medizinischen Wissenschaften Professor Tapilskaja Natalya Igorevna

#### **Federführende Organisation:**

GOU VPO «Staatliche medizinische Universität von Samara der Föderalen Agentur für Gesundheit und soziale Entwicklung der Russischen Föderation».

Die Verteidigung der Habilitationsschrift hat am 02. März 2011 um 10.00 Uhr bei der Sitzung des akademischen wissenschaftlichen Rates D 208.117.01 an der "Staatliche medizinische Akademie von Tcheljabinsk der Föderalen Agentur für Gesundheit und soziale Entwicklung der Russischen Föderation" stattgefunden (Adresse: 454092 - Tcheljabinsk, Vorovskogo str., 64).

Einsicht in die Habilitationsschrift kann man in der Bibliothek der GOU VPO "Staatliche medizinische Akademie von Tcheljabinsk Föderalen Agentur für Gesundheit und soziale Entwicklung der Russischen Föderation" nehmen (Tel.: 007 351 261 25 98).

Autoreferat wurde am 20. Dezember 2010 an die öffentlichen Stellen verteilt.

Die akademische Sekretärin des wissenschaftlichen Rates ist Doktor der medizinischen Wissenschaften Professor Kazachkova Elena Aleksandrovna, die für die Unterzeichnung und Genehmigung des akademischen wissenschaftlichen Rates zuständig ist.

## Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Offizielle Opponenten .....	4
Inhaltsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis und Erklärungen .....	7
Zusammenfassung .....	8
Abstract .....	9
Zusammenfassung auf Russisch .....	10
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen .....	11
1. Einleitung. ALLGEMEINE BESCHREIBUNG DER ARBEIT .....	20
1.1. Die Relevanz der Studie .....	20
1.2. Ziel der Studie .....	22
1.3. Fragestellung der Forschung .....	22
1.4. Wissenschaftliche Neuheit der Forschung .....	23
1.5. Die praktische Bedeutung der Arbeit .....	24
1.6. Die wichtigsten Bestimmungen für die Verteidigung .....	25
1.7. Die Struktur Dissertation .....	26
2. INHALT DER ARBEIT. Materialien und Methoden der Dissertation .....	27
2.1. Materialien und Methoden der Dissertation .....	27
2.2. Die Zustandsauswertung des funktionellen Mutter-Plazenta-Frucht-Systems ...	30
2.3. Hormonelle Untersuchungen .....	31
2.4. Morphologische und histo-metrische Plazentauntersuchungen .....	31
2.5. Immuno-histochemische Auswertung die Plazenta .....	32
2.6. Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) .....	32
2.7. Neugeborenen-Screening .....	34
2.8. Statistische Datenverarbeitung .....	35
3. Ergebnisse der Studie und Diskussion .....	36
3.1. Die allgemeine Beschreibung der Gruppen .....	36
3.2. Die Charakteristik der neurovegetativen Regulation des Kardiorhythmus der Mutter, Frucht und Neugeborenem bei der physiologischen Schwangerschaft auf Grund der Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability) .....	38

3.3. Die Charakteristik der neurovegetativen Regulation des Kardiorhythmus der Mutter, Frucht und Neugeborenem bei der chronischen fetoplazentäre Insuffizienz auf Grund der Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability) .....	40
3.4. Die Charakteristik der neurovegetativen Regulation des Kardiorhythmus der Mutter, Frucht und Neugeborenem bei der Präeklampsie auf Grund der Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability) .....	42
3.5. Die morphologischen und funktionellen Merkmale der Plazenta während der physiologischen Schwangerschaft und der chronischen Plazentainsuffizienz ....	45
3.6. Hormonelle Äquivalenten Plazentainsuffizienz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei der Frucht. Die Rolle der fötalen Katecholamin-Hormone bei der Bildung der Anpassungsprozesse .....	49
3.7. Der Teilnehmer der Plazenta an der Steroidogenese der Gravidität .....	50
3.8. Strukturelle und funktionelle Merkmale der Plazenta als provisorisches Organ der Frucht .....	52
3.9. Prognostizierungswert der regulatorischen und adaptiven Prozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der chronische Plazentainsuffizienz (CPI) .....	54
3.10. Therapeutisch-prophylaktische Maßnahmen, die auf Grundlage des Zustandes der Regulierungs- und Adaptivprozesse der Mutter und Frucht bei den Schwangerschaftskomplikationen, differenziert geschrieben wurden .....	54
4. Schlussfolgerungen .....	60
5. Praktische Empfehlungen .....	62
6. Literaturverzeichnis .....	64

## Abkürzungsverzeichnis und Erklärungen

CFPI	chronische fetoplazentare Insuffizienz
CFPI <sub>d</sub>	chronische fetoplazentare Insuffizienz, Dekompensationsphase
CFPI <sub>k</sub>	chronische fetoplazentare Insuffizienz, Kompensationsphase
CFPI <sub>s</sub>	chronische fetoplazentare Insuffizienz, Subkompensationsphase
CGA	Gefäßanzahl der Chorionzotte
CPI	chronische Plazentainsuffizienz
CPI <sub>d</sub>	chronische Plazentainsuffizienz, Dekompensationsphase
CPI <sub>k</sub>	chronische Plazentainsuffizienz, Kompensationsphase
CPI <sub>s</sub>	chronische Plazentainsuffizienz, Subkompensationsphase
CTG	Kardiotokographie
E <sub>2</sub>	Östrogene
hCG	humanes Choriongonadotropin
HF	High Frequency
HF	High Frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability, HRV, oder RR-Intervall)
ICD-X	die WHO Internationalen Klassifikation der Krankheiten
IR	intervillöser Raum
IUWR	intrauterine Wachstumsrestriktion der Frucht
LF	Low Frequency
MW	Mittelwert
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
R	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r <sup>2</sup>	lineare Regressionsanalyse F
R <sup>2</sup>	multiple Regressionsanalyse (Determinationskoeffizienten)
RVCZ	die Rate der Vaskularisation von Chorionzotten
SKF	Fläche des villösen Synzytiumknötchens
SSW	Schwangerschaftswochen
TCV	terminalen Chorionzotte (Villus)
VAK	High-Attestation-Kommission
VLF	Very Low Frequency
σ	Standardabweichung
*	Verstorben

## Zusammenfassung

Es wurde die kombinierte pathogene Bedeutung der Plazenta-, Eihaut-, Nabelschnurpathologie, der veränderten mütterlichen und fötalen Nebennierenfunktion und der systematischen gravidarischen Steroidogenese bei der chronischen Plazentainsuffizienz (CPI) festgestellt. Es wurde die pathogenetische Verbindung zwischen der Plazentainsuffizienz mit den Mechanismen der fötalen kardio-plazentaren Blutungsstörungen des Systems der mütterlichen und fötalen Nebennierenfunktion, der hypoxischen Enzephalopathie, der akuten respiratorischen Distress-Syndrom bei Neugeborenen verfolgt. In 10,6% Fällen hat sich, unter dem Einfluss der verlegenden fötalen Hypoxie, das disrhythmische Syndrom der Herzkreislauf-Disadaptation (Störungen), zum Beispiel in der Form der Tachykardie bzw. Sinusarhythmie, gebildet. Die Bestimmung des funktionellen Zustandes, wie nachfolgend: des vegetativen Nervensystems von der Mutter und der Frucht mit der Untersuchung der Kardiorhythmographie (Herzfrequenzvariabilität - Heart Rate Variability, HRV), der Frucht mit der sonografischen Feto- und Plazentometrie, der utero-plazentaren und fetoplazentaren Durchblutungen mit der Doppleruntersuchung, der fötalen Kardiotokographie und der mütterlichen Phonographie, der fötalen und mütterlichen Nebennierenfunktion, der systematischen gravidarischen Steroidogenese ergab den metabolischen Zustand und der neurovegetativen Regulationsmechanismen der fötalen und mütterlichen Kardiofrequenz-Variabilität. Regulationsveränderungen im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der chronischen Plazentainsuffizienz müssen rechtzeitig behandelt werden und die Frage der vorzeitigen methodisch richtigen Entbindung im Interesse der Mutter und Frucht gelöst werden, um die Ergebnisse der Geburt zu verbessern.

**Schlagwörter:** die mütterliche und fötale Adreno-Kortikosteroidfunktion, die chronische fetoplazentare Insuffizienz, die mütterliche und fötale Kardiorhythmographie (Herzfrequenzvariabilität – Heart Rate Variability, HRV), Gehirnhypoxie, Plazentahistogramm, die Plazentazirkulation, die Plazentapathologie, Komplikationen der Schwangerschaft, das respiratorische Distress-Syndrom.

## Abstract

Regulatory and compensatory-adaptative reactions in the maternal-placental-fetal system. Forecasting and prophylactic of obstetric and perinatal complications

Abnormalities of the placenta, fetal membranes, umbilical cord and participation of maternal and fetal adrenocortical functioning, the systemic gravidarum steroidogenesis are of combined pathogenic importance in cases of chronic fetoplacental insufficiency (CPI). The review of the data available the pathogenetic association of chronic placental insufficiency with the mechanisms responsible for fetal cardioplacental circulation, disorders of steroid hormones in pregnant women and fetal, and shows hypoxic encephalopathy and neonatal respiratory distress syndrome. In 10,6% of cases experienced antenatal hypoxia led to a dysrhythmic type of cardiovascular disadaptation syndrome appearing as sinus tachycardia, sinus arrhythmia. Evaluates are Cardiointervalography (Heart Rate Variability, HRV) determination of autonomic nervous system function, Ultrasound determination fetometry and placentometry, Doppler study of blood flow in the maternal- and fetal-placental system, fetal cardiotocography and maternal fonography, adrenocortical functioning of maternal and fetal, systemic gravidarum steroidogenesis, which makes in possible the state of metabolic processes and autonomic nervous regulation of maternal and fetal cardiac rhythm, in chronic placental insufficiency to detect and timely correct regulation abnormalities in maternal-placental-fetal system, to decide the time and method of delivery and to improve labor outcomes.

**Kew words:** maternal and fetal adrenocortical functioning, chronic feto-placental insufficiency; fetal health and development; maternal and fetal Heart Rate Variability (HRV); hypoxia of brain; infant of newborn; morphological histogram of placenta; placenta circulation; placenta diseases; pregnancy complications; respiratory distress syndrome.

## **Zusammenfassung auf Russisch**

Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод.  
Возможности прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений. 14.01.01 – акушерство и гинекология, доктор медицинских наук.

Отмечено сочетанное патогенное значение патологии плаценты, плодных оболочек, пуповины и участие надпочечников матери, плода и системного гравидарного стероидогенеза в наблюдениях хронической плацентарной недостаточности (хпн). Прослежена патогенетическая связь плацентарной недостаточности с механизмами нарушения кардиоплацентарного кровообращения плода, системы надпочечниковых гормонов матери и плода, гипоксической энцефалопатией, синдромом дыхательных расстройств новорожденных. В 10,6% наблюдений под влиянием перенесенной внутриутробной гипоксии сформировался дизритмический вариант синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы, протекавший в виде синусовой тахикардии, синусовой аритмии. Определение функционального состояния вегетативной нервной системы матери и плода с помощью кардиоинтервалографии, ультразвуковой фето- и плацентометрии, доплерометрического исследования плодово- и маточно-плацентарного кровотока, кардиотокографии плода и фонографии матери, надпочечников матери и плода, системного гравидарного стероидогенеза позволило выявить состояние метаболических процессов и нейровегетативной регуляции кардиоритма матери и плода, и своевременно скорректировать отклонения в системе мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности, решить вопрос о времени и методе родоразрешения и улучшить исходы родов.

**Ключевые слова:** адрено-кортикостероидная функция надпочечников у матери и плода, хроническая фето-плацентарная недостаточность, вариабельность сердечного ритма матери и плода, гипоксические изменения головного мозга морфогистограмма плаценты, циркуляция плаценты, патология плаценты, осложнения беременности, дистресс-синдром плода и новорожденного.

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

**Die Liste der Eigenartikel bzw. Publikationen, die im Rahmen des Themas der Habilitationsschrift veröffentlicht wurden:**

- **PATENT 2290861** der Russische Föderation im Bereich **MPK A61B5/0452 (2006.01)**. Rets IuV., Uschakova GA, Petrov DP. Das Verfahren zur Vorhersage des Schwangerschaftsverlaufs. Bulletin. Erfindungen. Gebrauchsmuster. Moskau, 10.01.2007; 1(I): 160-161. Quelle:  
<http://www.freepatent.ru/patents/2290861>  
<http://www.freepatent.ru/MPK/A/A61/A61B/A61B5>  
<http://www.freepatent.ru/images/patents/178/2290861/patent-2290861.pdf>
  - **PATENT 2332161** der Russische Föderation im Bereich **MPK A61B5/0432 (2006.01)**. Rets IuV., Uschakova GA. Ein Verfahren zur Diagnose des physiologischen Schwangerschaftsverlauf und der Phasen der Plazentainsuffizienz. Jur. Bulletin. Erfindungen. Gebrauchsmuster. Moskau, 27.08.2008; 24(3):537. Quelle:  
<http://www.freepatent.ru/patents/2332161>  
<http://www.freepatent.ru/MPK/A/A61/A61B/A61B5>  
<http://www.freepatent.ru/images/patents/133/2332161/patent-2332161.pdf>
  - **Copyright Zertifizierung der offiziellen Registrierung von Computerprogrammen „Fetal“ 2005613111 (29.11.2005)**. Rets IuV, Uschakova GA., Petrov DP. Amtsblatt des Bundesdiensts der Russischen Föderation für geistiges Eigentum, Patente und Warenzeichen. Moskau, 20.03.2006; 1(54): 132.
  - **Copyright Zertifizierung der offiziellen Registrierung von Computerprogrammen „Fetal\_2“ 2007611518 (10.04.2007)**. Rets IuV., Petrov DP. Amtsblatt des Bundesdiensts der Russischen Föderation für geistiges Eigentum, Patente und Warenzeichen. Moskau, 29.09.2007; 3(60): 30.
1. Belousova NA, Gluchovets BI, Rets IuV. Eigenschaften der aufsteigenden bakteriellen Infektion der Plazenta bei der operativen Entbindung. Ergebnisse des ersten regionalen wissenschaftlichen Forums "Mutter und Kind". Kazan: 2007; S. 6-18.
  2. Berlev IV, Rets IuV, Kusnezov SV. Klinische und funktionelle Merkmale im Verlauf der Schwangerschaft und Geburt mit Ovarialtumoren. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Aktueller Zustand der Diagnostik in der gynäkologischen Onkologie". St.-Petersburg: 2010; S. 25-28.

3. **Gluchovets BI, Rets IuV. Kompensatorische, adaptive und pathologischen Phasen der chronischen feta-plazentaren Insuffizienz. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Archiv der Pathologie. Moskau: 2008;70(2): 59-62. Quelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rets+IuV%5BAuthor%5D>**
4. **Glukhovets BI, Rets IuV. Fetal compensatory and abnormal reactions in fetoplacental insufficiency. Arkh Patol. 2008 Mar-Apr;70(2):59-62. [PMID: 18540449. PubMed - indexed for MEDLINE]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rets+IuV%5BAuthor%5D>**
5. Rets I.V. Regulatorische und adaptive Prozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System. Prognostizierung und Prophylaxe von geburtshilflichen und perinatalen Komplikationen. Auszug aus den Rechten des Manuskriptes der Habilitationsschrift. Verfassung (Autoreferat) der Habilitationsschrift der „Doktor der medizinischen Wissenschaften“. Russland, Tscheljabinsk-Moskau. 1.Juli, 2011. 52 S. Quelle: <http://www.dslib.net/search/?query=%D0%E5%F6+%DE%EB%E8%FF+%C2%E0%EB%E5%F0%FC%E5%E2%ED%E0>
6. Rets IuV, Kalisch OA. Merkmale der Regulation der fötalen Herzfrequenz bei Präeklampsie. Die Materialien der III wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte "Medizin in der Kuzbass". Kemerovo, 2005; 1: 174-175.
7. Rets IuV, Karas IJu, Raving LS. Risikofaktoren für drohende Frühgeburt. Bericht der Grundlagenforschung. Moskau, 2005;5: 57-59.
8. **Rets IuV, Karas IJu. Der Regulationszustand der Regulationsmechanismen der mütterlichen und fötalen Hämodynamik bei drohender Frühgeburt. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Sibirische medizinische Fachzeitschrift. Tomsk, 2004;19(5):116-117.**
9. Rets IuV, Karas IJu. Der Zustand des fetoplazentaren Komplexes bei drohender Frühgeburt. Die Materialien des VIII russischen Forums "Mutter und Kind". Moskau, 2005. S. 681.
10. Rets IuV, Karas IJu. Zu Fragen nach den Besonderheiten des Schwangerschaftsverlaufs bei unverheirateten Frauen. Die Materialien der III wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte «Medizin in Kuzbass». Kemerovo; 2005; 1:166-167.

11. Rets IuV, Karsaeva VV. Eigenschaften der Herzfrequenzvariabilität der Mutter und Frucht bei der Plazentainsuffizienz. Materialien des VI russischen Forums "Mutter und Kind". Moskau, 2004. S. 86-87.
12. Rets IuV, Karsaeva VV. **Mutter-Frucht Korrelation der Hämodynamik bei der Plazentainsuffizienz. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Sibirische medizinische Fachzeitschrift. Tomsk, 2004; 19(5): 114-115.**
13. Rets IuV, Kubasiva LA., Porodnova OJu. Die Herzfrequenzregulation der Mutter bei der unkomplizierten Schwangerschaft. Die Materialien der III wissenschaftlich-praktischen Konferenz „Medizin in Kusbass“. Kemerovo, 2005; 1:172-173.
14. Rets IuV, Kubasova LA, Porodnova OJu. Merkmale der Regulation der mütterlichen Herzfrequenz bei Präeklampsie. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte "Medizin in der Kuzbass". Kemerovo, 2005; 1:173-174.
15. Rets IuV, Kubasova LA, Porodnova OJu. Plazenta in der Regulation der Beziehung zwischen Mutter und Frucht bei Präeklampsie. Die Materialien der III wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte "Medizin in der Kuzbass". Kemerovo, 2005; 1:175-176.
16. Rets IuV, Kubasova LA. Die autonome (neuro-vegetative) Regulation der Herzfrequenz der Mutter bei der komplizierten Schwangerschaft. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte "Medizin in der Kuzbass". Kemerovo, 2005;7:143.
17. Rets IuV, Kubasova LA. Metabolische Komponente der Herzfrequenzregulation der Frucht bei der komplizierten Schwangerschaft. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte „Medizin in Kusbass“. Kemerovo, 2005;7:144.
18. Rets IuV, Kubasova LA. Metabolische Komponente der Herzfrequenzregulation der Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft . Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte „Medizin in Kusbass“. Kemerovo, 2005; 7:146.
19. Rets IuV, Kubasova LA. Neuro-vegetative Regulation der Herzfrequenz der Mutter bei der physiologisch-verlaufenden Schwangerschaft. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz der Ärzte "Medizin in der Kuzbass". Kemerovo, 2005;7:145.
20. Rets IuV, Petrov DP. **Computerprogramm „Fetal\_2“. Computerprogramme, Datenbanken, Topographien von integrierten Schaltungen. Amtsblatt des Bundesdiensts der Russischen Föderation für geistiges Eigentum, Patente und Warenzeichen. Moskau, 2007; 3(60-1):30.**

21. Rets IuV, Porodnova OJu, Poljakova OA. Herzfrequenzvariabilität in der Studie der neurovegetativen Regulation der Herzfrequenz der Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft. Materialien des Jubiläums der interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz «Medizin in Kusbass». Novokusnezsk; 2006. S. 57-58.
22. Rets IuV, Porodnova OJu, Poljakova OA. Herzfrequenzvariabilität in der Studie der neurovegetativen Regulation der Herzfrequenz der Mutter bei der physiologischen Schwangerschaft. Materialien des Jubiläums der interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz «Medizin in Kusbass». Novokusnezsk; 2006. S. 59-60.
23. Rets IuV, Porodnova OJu, Poljakova VA. Die prognostische Bedeutung der autonomen Herzfrequenzregulation der Mutter und der Frucht in den Ergebnissen der Schwangerschaft und bei der Geburt. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Mutter und Kind". Novokusnezsk, 2006. S. 41-42.
24. Rets IuV, Porodnova OJu, Poljakova VA. Plazenta in der Beziehungsbildung der neurovegetativen Herzfrequenzregulation der Mutter und der Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft. Die Materialien der Jubiläen interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz «Medizin in Kusbass». Novokusnezsk, 2006. S. 43-44.
25. Rets IuV, Uschakova GA, Grigoruk NP\*. Die biorhythmologischen hämodynamischen Aspekte der Beziehung der Mutter und Frucht in der unkompliziert-verlaufenden Schwangerschaft. Materialien des II International Symposium "Probleme der Rhythmen in den Naturwissenschaften". Moskau: 2004; S. 353-356.
26. Rets IuV, Uschakova GA, Petrov DP. **Computerprogramm „Fetal“.** **Computerprogramme, Datenbanken, Topographien von integrierten Schaltungen.** **Amtsblatt des Bundesdiensts der Russischen Föderation für geistiges Eigentum, Patente und Warenzeichen. Moskau, 2006;1(54): 130.**
27. Rets IuV, Uschakova GA, Petrov DP. Das Verfahren zur Vorhersage des Schwangerschaftsverlaufs. Publizierter Inhalt des Patentes. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Bulletin. Erfindungen. Gebrauchsmuster. Moskau, 2007; 1(1):160-161.
28. Rets IuV, Uschakova GA, Schreiber S.A. **Bedeutung der fötalen Kortikokatecholamin-Hormone in der Pathogenese der chronischen Plazentainsuffizienz.** **Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Gynäkologie und Geburtshilfe. Moskau, 2008;1:44-48.**

29. Rets IuV, Uschakova GA, Schreiber SA. Fötale Kortiko-katecholaminhormone bei der Gestaltung der kardio-plazentaren Insuffizienz. Materialien der ersten regionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Mutter und Kind". Kazan; 2007. S. 164-165.
30. Rets IuV, Uschakova GA. Das Verfahren zur Bestimmung des Zustandes der Frucht. Priorität-Zertifikat Nr. 023001 unter dem Ausschuss der Russischen Föderation für Patente und Marken. Moskau, 2003. 12 Seiten.
31. Rets IuV, Uschakova GA. Der methodische Ansatz zur Diagnose einer komplizierten Schwangerschaft, die auf der Grundlage von Herzfrequenzvariabilität basiert. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz zum 70. Jahrestag der staatlichen Geburtsklinik № 9. St.-Petersburg; 2008. S. 97-102.
32. Rets IuV, Uschakova GA. Der prognostische Wert der Veränderungen der Herzfrequenz von Mutter und Frucht in der Schwangerschaft und Geburt bei der Plazentainsuffizienz. Die Materialien des VIII russischen Forums "Mutter und Kind". Moskau, 2006. S. 682-683.
33. Rets IuV, Uschakova GA. Die autonome (neuro-vegetative) Regulation der Herzfrequenz der Mutter bei drohender Frühgeburt. Materialien des VIII russischen Forums "Mutter und Kind". Moskau, 2006. S. 681-682.
34. Rets IuV, Uschakova GA. Die langsamen Schwingungen der Hämodynamik und Informationsprozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der physiologischen und komplizierten Schwangerschaft. Materialien IV Symposium „Langsame oszillierenden Prozesse im menschlichen Körper. Theoretische Aspekte der nichtlinearen Dynamik in Physiologie und Medizin“. Novokusnezsk; 2005. S. 129-133.
35. Rets IuV, Uschakova GA. Die Regulation der Hämodynamik im Mutter-Plazenta-Frucht-System und bei Neugeborene bei der Präeklampsie. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz „Moderne Technologien im Gesundheitswesen“. Kemerovo, 2004. S. 146 – 148.
36. Rets IuV, Uschakova GA. Ein Verfahren zur Diagnose des physiologischen Schwangerschaftsverlaufes und der Phasen der Plazentainsuffizienz. Publizierter Inhalt des Patentes. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Bulletin. Erfindungen. Gebrauchsmuster. Moskau, 2008; 24(3):537.
37. Rets IuV, Uschakova GA. Integrale Bewertung der Beziehung der mütterlichen und fötalen Hämodynamik bei der physiologischen Schwangerschaft. Der Erfolg der modernen Wissenschaft. Moskau; 2004; 3:37-39.

38. Rets IuV, Uschakova GA. Merkmale der Regulation der Herzfrequenzvariabilität der Mutter bei der physiologischen und komplizierten Schwangerschaft. Die Materialien des VIII russischen Forums "Mutter und Kind". Moskau, 2006. S. 681.
39. Rets IuV, Uschakova GA. Methodische Grundlagen und Untersuchungsmethoden der langsamen Schwingungen der Hämodynamik bei Mutter und Frucht, um den Zustandsstatus ihrer regulatorischen Prozesse zu bekommen. Materialien der interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Mutter und Kind in Kusbass". Kemerovo, 2005; 1:34-37.
40. Rets IuV, Uschakova GA. Regulations- und Adaptationsprozesse der Mutter und Der Frucht bei der Plazentainsuffizienz. Die Materialien der X wissenschaftlich-praktischen Konferenz «Aktuelle Fragen der Geburtshilfe und Gynäkologie». Leninsk-Kusnezsk, 2006; 2: 74-77.
41. Rets IuV, Uschakova GA. **Regulations- und Adaptationsprozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der Plazentainsuffizienz. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Fragen der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatologie [ISSN: 1726-1678]. Moskau, 2008;7(3):16- 22. Quelle: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2008/tom-7-nomer-3/11167>**
42. Rets IuV. Beschreibung des Schwangerschaftsverlaufs und der Geburt bei Frauen mit drohenden Frühgeburt. Bericht der Grundlagenforschung. Moskau, 2005; 6: 89.
43. Rets IuV. Das Verhältnis der autonomen Regulation der Herzfrequenz der Mutter und Frucht bei der Präeklampsie. Materialien der interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Mutter und Kind in der Kuzbass". Kemerovo, 2005; 1: 38-41.
44. Rets IuV. Die Herzfrequenzregulation der Frucht bei der unkomplizierten Schwangerschaft. Die Materialien der III wissenschaftlich-praktischen Konferenz „Medizin in Kusbass“. Kemerovo, 2005; 1:171-172.
45. Rets IuV. **Die hormonellen und histometrischen Korrelationen bei der chronischen Plazentainsuffizienz. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Fragen der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatologie. [ISSN: 1726-1678]. Moskau, 2008;7(1):12-15. Quelle: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2008/tom-7-nomer-1/11153>**

- 46. Rets IuV. Die prognostische Bedeutung der regulatorischen und adaptiven Prozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System, um des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs zu bewerten. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Fragen der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatalogie [ISSN: 1726-1678] [ISSN: 1726-1678]. Moskau, 2008;7(1):18-24. Quelle: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatalogii/2008/tom-7-nomer-2/11161>**
- 47. Rets IuV. Die Rolle der Plazentas Faktoren bei der Bildung der perinatalen Pathologie bei der Plazentainsuffizienz. Wissenschaftliche Zeitschrift der Medizinischen Militär-Akademie des Kirovs S.M. der Russische Föderation. St.-Petersburg, 2010;3(31): 92-96.**
- 48. Rets IuV. Regulation der Herzfrequenz der Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft. Die Materialien der III wissenschaftlich-praktischen Konferenz „Medizin in Kusbass“. Kemerovo, 2005. S. 71-72.**
- 49. Rets IuV. Regulation der Herzfrequenz der Mutter und der Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft. Die Materialien der wissenschaftlich-praktischen Konferenz zum 50. Jahrestag der Medizinischen Staatlichen Akademie von Kemerovo. Kemerovo, 2005; 2:124.**
- 50. Rets IuV. Strukturelle und hormonelle Manifestationen von chronischer Plazentainsuffizienz. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Gynäkologie und Geburtshilfe. Moskau, 2008;5:28-31.**
- 51. Rets IuV. Verfahren der Diagnostik, Prävention und Korrektur der Schwangerschaftskomplikationen. Sammelband von Erfindungen und Innovationen. St.-Petersburg, 2009;40:122.**
- 52. Rets IuV., Karas IJu. Auswirkungen der sexuell übertragenen Infektionen auf den Schwangerschaftsverlauf, Geburt und auf die perinatalen Ergebnisse. Russischer Kongress "Genital Infektion und Cervices Pathologie". Moskau, 2004. S. 116-117.**
- 53. Rets IuV., Uschakova GA. Regulations- und Adaptationsprozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der Präeklampsie. Wissenschaftliche Zeitschrift des Kusbass-wissenschaftlichen Zentrums. Kemerovo, 2007;4:133 – 135.**
- 54. Uschakova GA, Rets IuV. Die Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability) ist als Untersuchungsmethode des funktionellen Zustandes im Mutter-Plazenta-Frucht-System. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen**

**Föderation: Fragen der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatalogie [ISSN: 1726-1678]. Moskau, 2005;4(3):78-82. Quelle:**

**<http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/>**

- 55. Uschakova GA, Rets IuV. Langsame oszillierende Prozesse der Regulation der Hämodynamik im Mutter-Frucht-System bei der physiologischen Schwangerschaft. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Gynäkologie und Geburtshilfe. Moskau, 2006; 2:28-32.**
- 56. Uschakova GA, Rets IuV. Regulatorische und adaptive Regulationsmechanismen im Mutter-Frucht-System bei der Präeklampsie. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Gynäkologie und Geburtshilfe. Moskau, 2008;4:11-16.**
- Tixonova TK., Gaivoronskix DI, Abaschin VG, Rets IuV, usw. Ein Ausbildungshandbuch für medizinische Bildungseinrichtungen der höheren Berufsbildung: Illustrierte Vorlesungen der Geburtshilfe. St.-Petersburg: FOLIANT; 2011: 352 Seiten.
  - Rets IuV. Verfahren der Diagnostik, Prävention und Korrektur der Schwangerschaftskomplikationen. Das Zertifikat auf die Rationalisierung der Anregung № 11328/8, das zur Anwendung von der Medizinischen Kirov's Militäarakademie der Verteidigungsministerium der Russischen Föderation. Sammelband von Erfindungen und Innovationen St.-Petersburg, 15.05.2009; 40:122.

### **Approbation für Werkstoffforschung**

Die wichtigsten Bestimmungen der Arbeit wurden vorgestellt beim zweiten internationalen Symposium "Probleme in den natürlichen Rhythmen" (Moskau, 2004); dem VI Forum "Mutter und Kind" (Moskau, 2004), sowie auf der regionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Perinatal Health" als die Grundlage für die menschliche Gesundheit (Leninsk-Kuznetsk, 2004); auf dem IV Symposium mit internationaler Beteiligung "Langsame Schwingungsprozesse im menschlichen Körper, Theorie und Praktikum" (Novokusnetz, 2005); auf der interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Moderne Technologien und Organisation der Arbeit des großen Spitals" (Kemerovo, 2005); auf der regionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Aktuelle Probleme der Gynäkologie und Geburtshilfe" (Leninsk-Kuznetsk, 2005); auf der regionalen wissenschaftlichen Konferenz der jungen Wissenschaftler zum 50.

Jahrestag der Medizinische Akademie von Kemerovo "Probleme der Medizin und Biologie" (Kemerovo, 2005); auf der interregionalen wissenschaftlichen Konferenz zum 90. Jahrestag des Podgorbunskys Spital „Moderne Technologien und Organisation des großen Spitals“ (Kemerovo, 2005); auf der interregionalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Moderne medizinische Techniken in der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatalogie" (Kemerovo, 2006); auf dem ersten Wettbewerb der Innovationen "Pädiatrie XXI Century" (eine Art der perinatalen Prognose wurde in der Nominierung "Beitrag für die Gesundheit der Nation" ausgezeichnet, Moskau, 2006); auf dem ersten regionalen wissenschaftlichen Forum "Mutter und Kind" (Kazan, 2007); auf der XI wissenschaftlichen Konferenz „Aktuelle Themen der Gynäkologie und Geburtshilfe" (Kemerovo, 2007); auf der wissenschaftlich-praktische Konferenz "Aktueller Stand und Perspektiven der Bereitstellung von Geburtshilfe der Russischen Föderation" (St.-Petersburg., 2009); auf der wissenschaftlich-praktischen Konferenz mit internationaler Beteiligung "Der aktuelle Zustand der Diagnose in der Onkogynäkologie" (St. Petersburg., 2010); auf der wissenschaftlich-praktischen Konferenz "Die ambulante Versorgung der Stadt in der Gynäkologie und Geburtshilfe" (St.-Petersburg, 2010).

### **Realisierung und Umsetzung der Ergebnisse der Studie**

Die Forschungsergebnisse wurden in der Folge in den Alltag der Klinikarbeit eingeführt und verwendet und zwar in der Geburtsklinik №1 von Kemerovo, im Bildungsprozess des Instituts für Geburtshilfe und Geburtshilfe №1 der staatlichen medizinischen Akademie von Kemerovo, in der Praxis und Lehre des Instituts für Geburtshilfe und Gynäkologie des A.J. Krassovsky's von der "Medizinischen Militär-Akademie des S.M. Kirovs russischen Verteidigungsministeriums " in St. Petersburg.

### **Veröffentlichung der Materialforschung**

Der wesentliche Inhalt der Habilitationsschrift und ihre Ergebnisse wurden vollständig in 59 Publikationen, darunter 12 Artikel in Zeitschriften, referiert von der High-Attestation-Kommission (VAK), publiziert. Diese Studienergebnisse bekamen zwei Patente für die Erfindung, und die Copyright Zertifizierung der offiziellen Registrierung von Computerprogrammen, Ausbildungshandbuch für die medizinischen Universitäten. Die entwickelte Rationalisierung der Anregung (Innovation) wurde zur Anwendung von der Medizinischen SM Kirovs Militärakademie in St. Petersburg angenommen.

## **1. Einleitung. ALLGEMEINE BESCHREIBUNG DER ARBEIT**

### **1.1. Die Relevanz der Studie**

Die Methodologie des System-Ansatzes ermöglicht den Körper einer schwangeren Frau als offenes mehrschichtiges System zu betrachten, bei dem die biologische Ausrichtung der Adaptations- und Regulationsmechanismen der Erfüllung der grundlegenden reproduktiven Probleme unterliegen. Die Schwangerschaft austragen und Geburt eines Kindes [58].

Eine der zentralen Fragen der modernen Geburtshilfe ist das Wachstum der Pathologie in der Schwangerschaft und bei der Geburt, die zu einer Erhöhung der perinatalen Morbidität führen kann [1, 54]. Aus diesem Hintergrund bleibt weiterhin das Hauptziel der Forschung, dass die Schwangerschaft mit dem hohen Risiko der Komplikationen und der perinatalen Fruchtsicherung weiter untersucht werden sollte [12, 34, 40, 41, 55]. Die Suche nach den Reserven, um die mütterliche und perinatale Morbidität und Mortalität zu reduzieren, ist nicht möglich, ohne die zwei globalen Probleme zu beachten, die chronische Plazentainsuffizienz und Präeklampsie [11, 13, 16, 27, 43, 47]. Vor dem Hintergrund der Reduzierung der mütterlichen Mortalität in den letzten Jahrzehnten bleibt der Anteil der Präeklampsie, als direkte Ursache in dieser Struktur, auf der gleichen Ebene: ca. 18-21% (Gesundheitsministerium der Russische Föderation 2007–2008) [14, 19, 56, 55]. Trotz des anhaltenden Rückgangs der perinatalen Mortalität bleibt der Anteil über 12 ‰ [2, 25, 34, 36]. Die führende Rolle in der Entwicklung der perinatalen Pathologie gehört zur chronischen Plazentainsuffizienz, die mit 14 bis 22% bei der geburtshilflichen Komplikationen entstehen kann [46, 4, 23, 31, 32, 38].

Hypertonische Erkrankungen treten in 6 – 8 % aller Schwangerschaften auf, tragen zu 20 – 25 % der perinatalen Mortalität bei und stehen in Europa an 1. bis 2. Stelle der mütterlichen Todesursachen [12, 41, 55]. Dabei ist die Präeklampsie von besonderer Bedeutung (10-15% aller mütterlichen Todesfälle stehen in Zusammenhang mit einer Präeklampsie/Eklampsie) [21, 39]. Weltweit ist sie für mindestens 70.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich [31, 43]. Auch heute noch sind in Europa > 90% der mütterlichen Todesfälle durch PE/E potentiell vermeidbar. In Europa beträgt die Inzidenz der Präeklampsie ca. 2 % [19].

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine chronische Plazentainsuffizienz eine multifaktorielle Entstehung hat. Die WHO Internationalen Klassifikation der Krankheiten

(ICD-X, International Classification of Diseases) bezeichnet die chronische Plazentainsuffizienz, als Charakteristik der strukturellen Anomalien der Plazenta (eingereicht O 36.5 und O 43) [35]. Die fötale ischämie-bedingten Probleme nehmen einen führenden Platz unter den Ursachen der Krankheiten bei den Säuglingen, deren Ursprünge in den strukturellen und funktionellen Störungen der intrauteriner-plazentaren und fetoplazentaren Durchblutung liegen (ICD-X, P 02.2 und P 20) ein [8, 45, 47, 51, 53]. Trotz der großen Anzahl der Studien in der Richtung des Problems der chronischen Plazentainsuffizienz, sind schädliche perinatale Faktoren nicht auszuschließen [9, 18, 39, 46, 49].

Die funktionelle Bewertung des Zustands des Mutter-Plazenta-Frucht-Systems ist eine bedeutende Aufgabe in der Geburtshilfe [35, 42, 55, 57]. Die Möglichkeit der Verwendung der vielen diagnostischen Methoden in der Schwangerschaftsperiode ist aus natürlichen Gründen begrenzt [36, 55, 60]. Erhebliche Unterstützung in der Untersuchung hat die Ultraschalldiagnostik mit der Bestimmung des fötalen biophysikalischen Profil und der Feststellung des Grades der strukturellen und funktionellen Integrität der Plazenta [15, 17, 36, 59]. Der diagnostische Wert der Kardiotokographie wird von vielen Autoren bewertet – ihre Sensitivität beträgt 72% [50, 55].

Ein integraler Bestandteil der Methode der funktionalen Bewertung des fetoplazentaren Komplexes in der Schwangerschaft bleibt die Feto-Plazentare-Dopplergraphie [15, 36]. Die realen Möglichkeiten des Verfahrens sind jedoch das Thema der Debatte, da die Dopplergraphie die Existenz von strukturellen Veränderungen bei den bestehenden Blutzirkulationsstörungen feststellen kann, die sich auf dem Hintergrund der fötalen Wachstumsretardierung oder schwerer Präeklampsie entwickelt haben. Ihre Sensitivität beträgt 34-47% [15, 36, 22].

Der Universalindikator der kompensatorischen Prozesse ist das Herz-Kreislauf-System. Es widerspiegelt die Regulationsmechanismen und Anpassungsfähigkeiten des Organismus [3, 6, 62]. Eine einfache und kostengünstige Methode in diesem Bereich ist die Registrierung und Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability, HRV, oder RR-Intervall), die den Grad der Aktivität der regulatorischen Mechanismen und Anpassungsreaktionen wirksam objektiv unterstreichen [3, 7, 24, 33].

Registrierung der Herzfrequenzvariabilität findet in Kardiologie, Neurologie, Endokrinologie, Onkologie statt [3, 5, 7, 10, 28, 37]. Registrierung der Herzfrequenzvariabilität ist ein zuverlässiger Indikator für die Prädisposition der Sterblichkeit beim akuten Myokardinfarkt oder in der Post-Infarkten Periode, bei den Herzrhythmusstörungen, als

relatives Risiko des plötzlichen Todesfalls, darunter bei Kindern und Jugendlichen. Es ist bewiesen worden, dass die Reduktion der Herzfrequenzvariabilität in der Post-Infarkten Periode, sowie bei den Herzrhythmusstörungen, einen größeren prognostischen Wert haben, als andere funktionale Methoden der kontraktiven Herzfunktionen [26, 3, 10].

Die Untersuchung der Adaptationsmechanismen durch die Beurteilung der HRV in der Geburtshilfe ist die relativ neue und vielversprechende Methode [33, 36, 55, 58, 61]. Es gibt wenig Literaturinformation, die die Herzfrequenzvariabilität bei der Mutter, Frucht und Neugeborenen beschreibt [24, 37, 44, 52, 58, 63]. Die Analyse der Adaptationsmechanismen, die den Grund der Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität berücksichtigt, ist methodisch neu, so dass das Ausmaß der schweren Veränderungen der regulatorischen und adaptiven Prozesse der Mutter und Frucht genauer bestimmt werden kann. Allerdings wurden keine Information über Forschungsarbeiten bzw. Studien gefunden, wo die gleichzeitig registrierten Regulations- und Adaptationsmechanismen bei der Mutter und der Frucht festgestellt werden konnte, als auch bei der Frucht und des Neugeborenen von der physiologischen oder komplizierten Schwangerschaftsverlauf beschrieben wurde.

Diese Umstände führten zur Untersuchung der Adaptations- und Regulationsmechanismen beim Mutter-Plazenta-Frucht-System und bei den Neugeborenen auf intersystemischen Wechselbeziehungen. Neurovegetativen und hormonellen Untersuchungen bei den Müttern, Frucht und Neugeborenen, morphologischen und funktionellen Zeichen in der Plazenta während der Präeklampsie oder chronische Plazentainsuffizienz sind heutzutage sehr aktuell und für die Vorhersage und Prävention perinatale und geburtshilfliche Komplikationen geeignet.

## **1.2. Ziel der Studie**

Prognostizierung und Prophylaxe der Komplikationen im Mutter-Plazenta-Frucht-System, auf der Grundlage der Untersuchung der Regulations- und Adaptationsmechanismen bei der physiologisch- oder pathologisch verlaufenden Schwangerschaft.

## **1.3. Fragestellung der Forschung**

1. Feststellung, um die Regulationsmechanismen der Herzfrequenz bei Schwangeren und Frucht im physiologischen oder pathologischen Schwangerschaftsverlauf, auf der Grundlage der Analyse der HRV zu bestimmen.

2. Aufklärung über die pathologischen Kriterien der Entwicklung einer chronischen Plazentainsuffizienz und ihre Beziehung zu den Mechanismen von kardiovaskulären

Erkrankungen in den Früchten, bezogen auf morpho-histometrische und immuno-histochemische Untersuchungen.

3. Identifizierung, um die Veränderungen der Katecholamin- und Kortikosteroid-hormonell-Systeme als Prädiktoren für Adaptationsmechanismen im Mutter-Plazenta-Frucht-System und bei den Neugeborenen festzustellen.

4. Auswahl der prognostischen Kriterien der Entwicklung der chronischen Plazentainsuffizienz, basierend auf den Parametern der Herzfrequenzregulation und Kennzeichnung der Steroidgenese bei der pathologisch verlaufenden Schwangerschaft.

5. Entwicklung eines Systems für die Prognose und Prävention von Komplikationen in der Schwangerschaft, basierend auf identifizierten Änderungen in regulatorischen und adaptiven Prozessen im Mutter-Plazenta-Frucht-System, um die Wirksamkeit zu bewerten. Untersuchung vom Zustand der Säuglinge und Kinder von ein bis drei Lebensjahren.

#### **1.4. Wissenschaftliche Neuheit der Forschung**

Es wurden Details im Verlauf der Schwangerschaft bei der Plazentainsuffizienz, der Präeklampsie und der physiologischen Schwangerschaft, die auf die gleichzeitige Registrierung der Herzfrequenzvariabilität mit der Berücksichtigung der Hormonparameter im Mutter-Plazenta-Frucht-System basierend sind, bewertet.

Vom Standpunkt des systemischen methodischen Ansatzes wurden die regulatorischen Mechanismen der Herzfrequenz in Bezug der Funktion der Katecholamin- und Kortikosteroid-Systemen der Mutter und Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft, Plazentainsuffizienz und Präeklampsie untersucht.

Es wurde die Rolle der Synthese von Steroidhormonen in der Schwangerschaft, als Ganzes des biochemischen Mutter-Plazenta-Frucht-Systems, bestimmt. Die Rolle von Kortison wurde, in der Entwicklung der fötalen Nebenniereninsuffizienz der Neugeborenen, geklärt.

Es wurde die Vorstellung der Kardio-Plazentainsuffizienz formuliert, basierend auf den Merkmalen der kardiodynamischen Prozesse der Frucht, die die Strömung des Blutes im intervillösen Raum beeinflussen.

Es wurde festgestellt, dass die kardiovaskulären Veränderungen bei der Mutter und Frucht mit den proliferativen und vaskulären Reserven der Plazenta zur Entwicklung von Plazentainsuffizienz führen.

Die Korrelation von Hormonstörungen mit morphometrischen Angaben im Mutter-Plazenta-Frucht-System wurde im Verlauf der physiologischen und pathologischen Schwangerschaft festgestellt.

Es zeigte sich, dass Plazentainsuffizienz und Präeklampsie von beeinträchtigter Produktion der Steroidhormone begleitet wird. Das manifestiert sich in der Verringerung der endgültigen Verzweigung der biochemischen Synthese von Östrogenen, in der relativen Erhöhung des Androgens (fötalen Ursprungs), in dem kompensatorischen Umgang von Progesteron für die Synthese von Kortisol bei Mutter und Frucht. Reflexion dieser Vorgänge sind die kompensatorischen Phasen der Plazenta.

Die Entwicklung der statistischen Modelle der Phasen der chronischen Plazentainsuffizienz, angesichts der Ergebnisse der kardiodynamischen, morphometrischen, hormonellen Untersuchungen ergibt folgende Prognosen: Die kardiovaskuläre Veränderungen bei der Mutter und Frucht – Störung der Passage des Blutes und gestaltenden hyperplastischen und hypertrophischen kompensatorischen Phasen in der Plazenta – Änderungen in der Konzentration von Adrenalin und Kortisol – Bildung von kardiovaskulären Erkrankungen bei der Frucht, intrauterine Wachstumsrestriktion der Frucht (IUWR), was zu chronischen (transitorischen) Nebenniereninsuffizienz des Neugeborenen führt, mit der Bildung der Veränderungen des zerebralen Status und Muskeltonus.

Die regulatorischen Mechanismen der HRV und hormonelle Untersuchungen bestimmen die Möglichkeit der Vorhersage und Prävention von Komplikationen während der Schwangerschaft bei der chronischen Plazentainsuffizienz.

### **1.5. Die praktische Bedeutung der Arbeit**

Bei der Bewertung des Funktionszustandes des Mutter-Plazenta-Frucht-Systems in der physiologischen und komplizierten Schwangerschaft im dritten Trimester, wurde der automatisierte Komplex «Fetal\_2» entwickelt, um Merkmale der vegetativen Regulation der Herzfrequenz der Mutter und Frucht schnell und gleichzeitig zu erfassen.

Es wurde eine Methode zum Detail des Verlaufs der Schwangerschaft und zu der Diagnose der Formen der chronischen Plazentainsuffizienz entwickelt (Patent 2290861 und Patent 2332161).

Variationsbestimmung der Anpassungsprozesse bei der Mutter (normale-, hyper- und hypoadaptiven Typen der Adaptationsreaktion, Stress-Reaktion in der Form von "Energie Falten" oder "Funktionelle Steifigkeit"), bei der Frucht und bei den Neugeborenen (normale-,

hyper- und hypoadaptiven Typen der Regulationsreaktionen der HRV). Dadurch Erweiterung der Diagnosemöglichkeiten bei der Bewertung und Vorhersage vom Verlauf der Schwangerschaft und Entbindung mit Präeklampsie und chronische Plazentainsuffizienz, sowie auch der Verlauf in der Neonatalperiode, und vom Status bei Kindern vom ersten bis dritten Lebensjahr.

Variationsbestimmung der integrierten Beurteilung der Herzrhythmusregulierung von Mutter und Frucht, die als Begründung für eine unterschiedliche Behandlung und diagnostische Maßnahmen von komplizierten Schwangerschaften festgestellt wurden

Es wurde entdeckt, dass ein zusätzlicher Bestand der kardio-plazentaren Insuffizienz und vorübergehende Nebenniereninsuffizienz des Neugeborenen die Werte von Adrenalin und Kortisol bei Mutter und Frucht verändert. Deswegen ist die Notwendigkeit ihrer Feststellung vorgegeben.

Es wurde ein wirksames System für die Vorausplanung, Sekundär-Vermeidung und Korrektur der geburtshilflichen und der perinatalen Komplikationen bei Schwangeren und Früchten in der Präeklampsie und in der chronische Plazentainsuffizienz entwickelt und in die Praxis umgesetzt. Danach auch bei den Neugeborenen, um die Höhe der perinatale Mortalität zu nivellieren und die perinatale Morbidität zu verringern. Damit wird die Gesundheit von Kindern vom ersten bis dritten Lebensjahr verbessert, die von Müttern mit solchen Komplikationen in der Schwangerschaft geboren wurden.

### **1.6. Die wichtigsten Bestimmungen für die Verteidigung**

1. Regulations- und Adaptationsmechanismen bei der Schwangerschaft verwirklichen sich sowohl vom vegetativen Nervensystem und kardiodynamischen Prozessen, als auch vom Nebennierensystem (Katecholamin- und Kortikosteroid-System) der Mutter und Frucht. Metabolische Funktionen der Plazenta versorgen den unkomplizierten Verlauf der Schwangerschaft oder Regulations- und Adaptationsmechanismen beim komplizierten Verlauf der Schwangerschaft.

2. Morpho-funktionelle Reserven der Plazenta hängen von der Art der fötalen Herzfrequenz ab. Fötale Herzfrequenz wird von der Quantität und Qualität des mütterlichen Bluts in dem intervillösen Raum bestimmt, das den plazentaren Kreislauf beeinflusst. Die Entwicklung der chronischen Plazentainsuffizienz ist das Ergebnis der Störungen im fötalen und mütterlichen Kreislauf. Änderungen im regulatorischen Prozess der Herzfrequenz, in der proliferativen und angiogenesischen Plazentastrukturen, im Katecholamin- und

Kortikosteroid-System der Nebennieren, Proteohormone der Plazenta, bestehen als Regulations- und Adaptationsmechanismen im Mutter-Plazenta-Frucht-System.

3. Störungen der Synthese der Steroidhormone des feto-plazentaren Komplexes korrelieren mit den morpho-metrischen Plazentaparametern und den plazentaren Proteohormonen, wodurch paraplazentare Umsetzungsmechanismen der Anpassungs- und Kompensationsmechanismen bei der angiospastischen, ischämischen, und, in geringerem Maße, hypertrophen Phasen der chronischen Plazentainsuffizienz sich manifestieren.

4. Die Bestimmung der Art der Veränderungen der Synthese der Katecholamin-, Kortikosteroid- und Proteohormonen mit der Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität bei der Mutter und Frucht trägt zur Vorhersage und Prävention von Geburtskomplikationen und Herz-Kreislauf-Veränderungen von der Frucht und in der später kommenden chronischen (transienten) Nebenniereninsuffizienz von Neugeborenen bei.

### **1. 7. Die Struktur Dissertation**

Das Original der Habilitationsschrift basiert und präsentiert sich auf 336 Seiten, darunter 305 Seiten Text und 89 veranschaulichende Zeichnungen, 14 Mikroaufnahmen sowie 64 Tabellen. Die Habilitationsschrift besteht aus Einführung, Literatur, Kapitel "Material und Methoden" und fünf Kapiteln meiner eigenen Forschung, Ergebnissen, Schlussfolgerungen, Empfehlungen und praktische Anwendungen. Literat Index enthält 367 Quellen, davon 218 inländische und 149 ausländische.

## 2. INHALT DER ARBEIT

### 2.1. Materialien und Methoden der Dissertation

Diese Doktorarbeit (für die Habilitationsschrift) wurde in "State Medical Academy von Kemerovo" an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe № 1 im Zeitraum von 2004 bis 2011 durchgeführt. Dort wurde die hormonelle, histologische Plazentauntersuchung, Herzfrequenzvariabilität der Mutter, der Frucht und der Gesundheit der Neugeborenen vom 1 bis 3 Lebensjahr (Heart Rate Variability, HRV) gemacht. Pathomorphologische, morphometrische, immunohistochemische Untersuchungen der Plazenta (Objektgläser, Blocken von Geweben) wurden auf der Grundlage der Leningrader regionalen Kinderpathologieabteilung (in Sankt-Petersburg), vom Leiter des Doktors der Medizinischen Wissenschaften, Professor Gluchovez B.I. im Zeitraum von 2006 bis 2009 beraten.

Um das Ziel, wie die Begründung der Bestimmungen für die Verteidigung zu erreichen, wurden experimentale klinisch kontrollierte Studien, Parallel-Design, Einfachblindversuche, Single-center Studien (innerhalb der Schwangerschaft von 2004 bis 2009) durchgeführt, und dazu auch sowohl retrospektive als auch prospektive Analysen bei den Neugeborenen gemacht. Ich beobachtete 535 schwangere Frauen. Die **Hauptgruppe (Gruppe I)** bestand aus 350 Schwangeren in der 28-40 SSW (Schwangerschaftswochen). Diese Gruppe wurde in Subgruppen geteilt, und zwar Subgruppe Ia – 265 schwangere Frauen und ihre Früchte mit Präeklampsie verschiedenen Schwierigkeitsgrade (Subgruppe Ia-1 – 140 schwangere Frauen mit der leichten Präeklampsie; Subgruppe Ia-2 – 73 schwangere Frauen mit dem Mittelschweregrad Präeklampsie; Subgruppe Ia-3 – 52 schwangere Frauen mit schwerer Präeklampsie). Subgruppe Ib – 85 schwangere Frauen mit **chronischer fetoplazentare Insuffizienz (CFPI)** verschiedensten Erkrankungsgrades (**ohne Präeklampsie**) und ihre Früchte (Subgruppe Ib-1 – 49 schwangere Frauen mit der chronischen fetoplazentare Insuffizienz in der Kompensationsphase (**CFPIk**); Subgruppe Ib-2 – 25 schwangere Frauen mit der chronischen fetoplazentare Insuffizienz in der Subkompensationsphase (**CFPIs**); Subgruppe Ib-3 mit 11 schwangeren Frauen mit chronischen fetoplazentare Insuffizienz in der dekompressionsphase (**CFPId**)). Die **Vergleichsgruppe (Gruppe II)** hat aus 135 schwangere Frauen in der 28-40 SSW bestanden, deren Schwangerschaft ohne klinischen Komplikationen war. Kardiorhythmographie (HRV) wurde bei 350 schwangeren Frauen und ihren Früchten von der I Gruppe und bei 135 schwangeren Frauen und ihren Früchten von der II Gruppe durchgeführt. Insgesamt wurden

485 Untersuchungen bei schwangeren Frauen und ihren Früchten mit der HRV im Ausgangszustand und in der Dynamik mit dem Hintergrund (150 Versuche) der Korrektur durchgeführt.

**Verlaufsbeobachtungsgruppe (Gruppe III)** hatte 150 schwangeren Frauen, von der I Gruppe zusammengesetzt, von Subgruppe Ia-2 – 13 schwangere Frauen; Ia-3 – 52 schwangere Frauen; Ib-1 – 49 schwangere Frauen, Ib-2 – 25 schwangere Frauen; Ib-3 – 11 schwangere Frauen) mit der erfassenden Pathomorphologie der Plazentainsuffizienz, bei denen eine Korrektur der Komplikationen in der Schwangerschaft auf dem Hintergrund der festgestellten Funktionsveränderungen im Mutter-Plazenta-Frucht-System durchgeführt wurde. Anschließend führte diese Gruppe phonographische Kontrolluntersuchungen durch, um die klinische Wirksamkeit des entwickelten Systems zur Vorhersage und sekundären Prävention der geburtshilflichen und perinatalen Komplikationen zu analysieren. Dieser Teil der Studie wurde vor Korrektur der Schwangerschaftskomplikationen und im Verlauf des Hintergrundes der Korrektur (nach eine Woche) durchgeführt. **Die Kontrollgruppe (Gruppe IV)** bestand aus 50 Frauen, die retrospektiv beurteilt wurden, bei denen die Korrektur von Komplikationen der Schwangerschaft ohne Berücksichtigung regulatorischer und adaptiver Prozesse (ohne HRV-Untersuchung), abhängig von der Schwere der Erkrankungen Erkrankungsschweregrad nach herkömmlichem Anwendungsschema (Behandlungsalgorithmen) gemacht wurde.

Anschließend wurde die HRV bei 260 Neugeborenen prospektiv untersucht, bei denen die morphologische Untersuchung der Plazenta (Phasen der Kompensation von Plazenta bei der **chronischen Plazentainsuffizienz - CPI**) durchgeführt wurde. 110 Neugeborene aus der Gruppe II, 150 Neugeborene aus der Gruppe III, bei der chronischen Plazentainsuffizienz in der Kompensationsphase (**CPIk**) – 49 Neugeborenen von Schwangeren von der Subgruppe Ib-1; bei der chronischen Plazentainsuffizienz in der Subkompensationsphase (**CPIs**) insgesamt 38 Neugeborene, 13 von Schwangeren von der Subgruppe Ia-2 und 25 von Schwangeren von der Subgruppe Ib-2, bei chronischer Plazentainsuffizienz in der Dekompensationsphase (**CPId**) insgesamt 63 Neugeborene, 52 von Schwangeren von der Subgruppe Ia-3 und 25 von Schwangeren von der Subgruppe Ib-3). Von der Gruppe I wurde Neugeborene untersucht: bei **CPIk** – 140 von Schwangeren der Subgruppe Ia-1; bei **CPIs** – 60 von Schwangeren der Subgruppe Ia-2. Dazu wurde auch bei 50 Neugeborenen aus der Gruppe IV die Kardiorhythmographie (HRV) analysiert.

Für die Gesundheitsauswertung der Kinder vom ersten bis zum dritten Lebensjahr wurde die retrospektive Analyse bei 160 Kinder durchgeführt: 75 von der Gruppe III, 63 von der Gruppe II und 22 von der Gruppe IV.

**Einschlusskriterien waren:** schwangere Frauen mit klinischer und Labor Manifestationen von Präeklampsie mit leichter, mittelschwerer bis schwerer (Score Erscheinungsform von Ödemen, Blutdruck über 130/85 mm Hg, Proteinurie mehr als 0,033 g/L); schwangere Frauen mit der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz (CFPI) unterschiedlichen Schweregrades ohne Präeklampsie, bei denen unter Ultraschalluntersuchung die Oligohydramnie, geänderte Parameter der Fetometrie, Veränderungen der dopplermetrische Leistungskurven von der Beschleunigung der uteroplazentaren und fötalen Blutflüsse, Scoring der **Kardiotokographie (CTG)** (um 7 Punkte oder weniger) identifiziert wurden.

**Ausschlusskriterien waren:** Erkrankungsdekompensation der inneren Organe, angeborene Fehlbildungen der Frucht oder des fetoplazentaren Komplexes, Mehrlingsschwangerschaft, Gebärmutternarben, sexuell übertragbare Erkrankungen.

Für die Auswertung des Schweregrads der Präeklampsie wurde das Klassifikationssystem, das in Russland in dem Forum der Geburtshelfer und Gynäkologen "Mutter und Kind" (Moskau, 2005) vorgegeben ist, herangezogen. Indizes: Wassersucht der Schwangerschaft bzw. leichte Präeklampsie – 7 Punkte und weniger; mäßige Präeklampsie – von 8 bis 11 Punkte; schwere Präeklampsie (progressive) - 12 Punkte oder mehr; Eklampsie.

Die europäische Literatur zeigt die folgende Einteilung wie auch die Definitionen der zu berücksichtigenden Empfehlungen amerikanischer und australischer Fachgesellschaften, sowie der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [19, 55]. Präeklampsie (Synonym Gestose): Gestationshypertonie und Proteinurie ( $\geq 300$  mg/24h nachgewiesen im 24-h-Sammelurin oder  $> 30$ mg/mmol Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanurin), die nach der abgeschlossenen 20. SSW aufgetreten sind. Die klinischen Symptome wie Nierenfunktionseinschränkung, Leberbeteiligung, Lungenödem, hämatologische / neurologische Störungen oder fötale Wachstumsrestriktion weisen auf die Entwicklung einer Präeklampsie hin. Auf Grund der unterschiedlichen Pathophysiologie und des unterschiedlichen Risikoprofils für Mutter und Kind wird zwischen früher (early-onset – Manifestation  $< 34$ . SSW) und später (late-onset) Präeklampsie unterschieden.

Eine Präeklampsie wird als schwere Präeklampsie bezeichnet, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird: Blutdruck  $\geq 160/110$  mm Hg,

Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin  $\geq 79,6 \mu\text{mol/l}$  (entspricht  $0,9 \text{ mg/dl}$ ) oder Oligurie  $< 500 \text{ ml/24 h}$ ), Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, persistierende Oberbauchschmerzen), Lungenödem, Hämatologische Störungen (Thrombozytopenie  $< 100 \text{ Gpt/l}$ , Hämolyse), Neurologische Symptome (starke Kopfschmerzen, Sehstörungen), Fötale Wachstumsrestriktion (fötale Schätzwert  $< 5.$  Perzentile und/oder pathologischer Doppler der A. umbilicalis) [19].

Für die komplexe Schweregradauswertung der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz, des Funktionszustandes der Frucht wurde mit der Klassifizierung von A. Strigakov (Moskau, 2007) gearbeitet, die die allgemeine klinische Geburtshilfeuntersuchung, und Feto- und Plazentometrie mit dem Ultraschall, Doppleruntersuchungen, Analyse der CTG vorsieht [15, 36, 55, 59].

**2.2. Für die Zustandsauswertung des funktionellen Mutter-Plazenta-Frucht-Systems** wurde in 85 Fällen vor und auf der Hintergrundkorrektur bei der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz mit der Dopplerografie mit dem „Aloka-SD 1200 Gerät“ (Japan) durchgeführt, um die qualitative Analyse der Kurven der Geschwindigkeit des Blutflusses durch das Studium der Widerstandsindex, Systole-diastolischer Beziehungen in der Gebärmutterschlagader aa. uterine dextra und sinister, Nabelarterie (aa. umbilicalis) und mittleren Hirnarterie (a. cerebri media embryonalis) der Frucht in Bezug zwischen 33 und 38 SSW zu bewerten. Der Schweregrad der Durchblutungsstörungen in Gebärmutter-, Plazenta und fötale Arterien wurde mit den Kriterien der Medwedew MV (Moskau, 1999), mit der Veröffentlichung der drei Schweregrade CFPI, bewertet: IA Schweregrad – eine Störung der utero-plazentaren Durchblutung, während der Aufrechterhaltung der fetoplazentaren Durchblutung; IB Schweregrad – eine Störung der fetoplazentaren Durchblutung, während der Aufrechterhaltung der utero-plazentare Durchblutung; II Schweregrad – synchronische Störungen der utero-plazentaren und fetoplazentaren Durchblutungen, ohne die Krankheitseinsicht (kritische Werte bei Untersuchungsmethode) zu erreichen; III Schweregrad – kritische Störung der fetoplazentaren Durchblutung, mit oder ohne Erhaltung der utero-plazentaren Durchblutung [36].

Ultraschalluntersuchung der Frucht und Plazenta wurde mit dem „Aloka-SD 1200 Gerät“ durchgeführt. Insgesamt 535 Untersuchungen in der Realzeit unter Verwendung der Convex Frequenz  $3,5 \text{ MHz}$  (transabdominal) in Graustufen und mit der Doppler-Technik. Es wurde das fötale biophysikalische Profil (Edelstone D.L., 1994) bewertet. Die Ultraschalluntersuchungsrate im dritten Trimester der SS erfolgte zwei Mal.

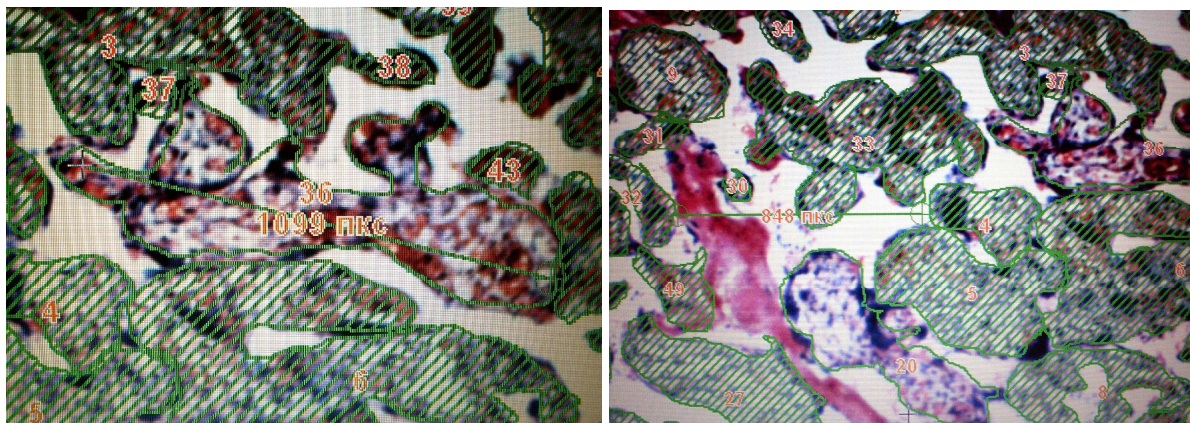
Die KTG des Fruchtherzes und des Uterotonus erfolgte mit dem „Fetalgard–Lite“ Gerät. 535 Fälle wurden vor und auf Grund der Korrektur der Schwangerschaftskomplikationen beurteilt (auf einer Modifikationsskala von Fisher M. und Saveljeva GM, 1986).

**2.3. Hormonelle Untersuchungen wurden mit** einem Enzym-linked Immun Sorption Assay (ELISA) unter Verwendung von Reagens der Firma «DRG Diagnostik GmbH» (Deutschland) in der Gruppe mit einem unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf (Gruppe II) und in der Gruppe vor dem Hintergrund der CPI (aus der Gruppe Ib-1,2,3 mit CFPI des unterschiedlichen Schweregrads und aus der Gruppe Ia-3 mit schwerer Präeklampsie) durchgeführt, um die Bestimmung des hormonellen Hintergrundes des Blutserums einer schwangeren Frau zu bewerten, Progesteron (Nanogramm/ml), Adrenalin (Picogramm/ml), Östradiol (E2, Picogramm/ml), Kortisol (Nanogramm/ml), humanes Choriongonadotropin (hCG mIU/ml), humanes Plazentalaktogen (mg/ml). Adrenalin und Kortisol der Frucht wurde im Blutserum des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt untersucht, nachdem die Nabelschnurarterien (aa. umbilicalis) die Pulsation bestimmt haben. In diesem Falle wurden Unterschiede nur bei den Indikatoren der Exkretion von mütterlichen und fötalen Kortisol festgestellt. Es wurden 94 Untersuchungen gemacht (47 bei Müttern und 47 bei Früchten). Insgesamt waren es 517 hormonelle Untersuchungen von der 33 bis 38 SSW.

**2.4. Morphologische und histo-metrische Plazentauntersuchungen** wurden auf die Paraffinschnitten der 4-5 Mikrometerdicke durchgeführt und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt, und mit dem Computerprogramm "Videotest" 7-10 Sichtfelder ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) analysiert. Insgesamt waren es 120 Fälle, einschließen: 30 Fälle von Gruppe I und II - mit Plazentainvolution während der normalen Schwangerschaft aus der Vergleichsgruppe II und mit der chronischen Plazentainsuffizienz mit Kompensation, Subkompensation, Dekompensation – aus der Hauptgruppe Ia-1, 2, 3 und Ib-1, 2, 3). Histometriegrößen wurden in Prozente umgerechnet, um die Plazentafunktion zu interpretieren ( $P \pm \%$  von Score der Benirschke K. und Kaufmann P., 1995), [9].

**Bestimmende Indikatoren der plazentare Mikroskopie waren:** relative Menge der terminalen Chorionzotte (Villus TCV), Volumen des intervillösen Raums (IR), bestimmte Gefäßanzahl der Chorionzotte (CGA, Normbereich bis 10%), die Rate der Vaskularisation von Chorionzotten ( $\text{RVCZ} = \text{CGA}/\text{TCV} \times 100\%$ ), spezifische Fläche des villöse Synzytiumknötchen (SKF, Normbereich bis 3%), (**Foto 1; Foto 2**).

## Morpho-histogramm der Plazenta



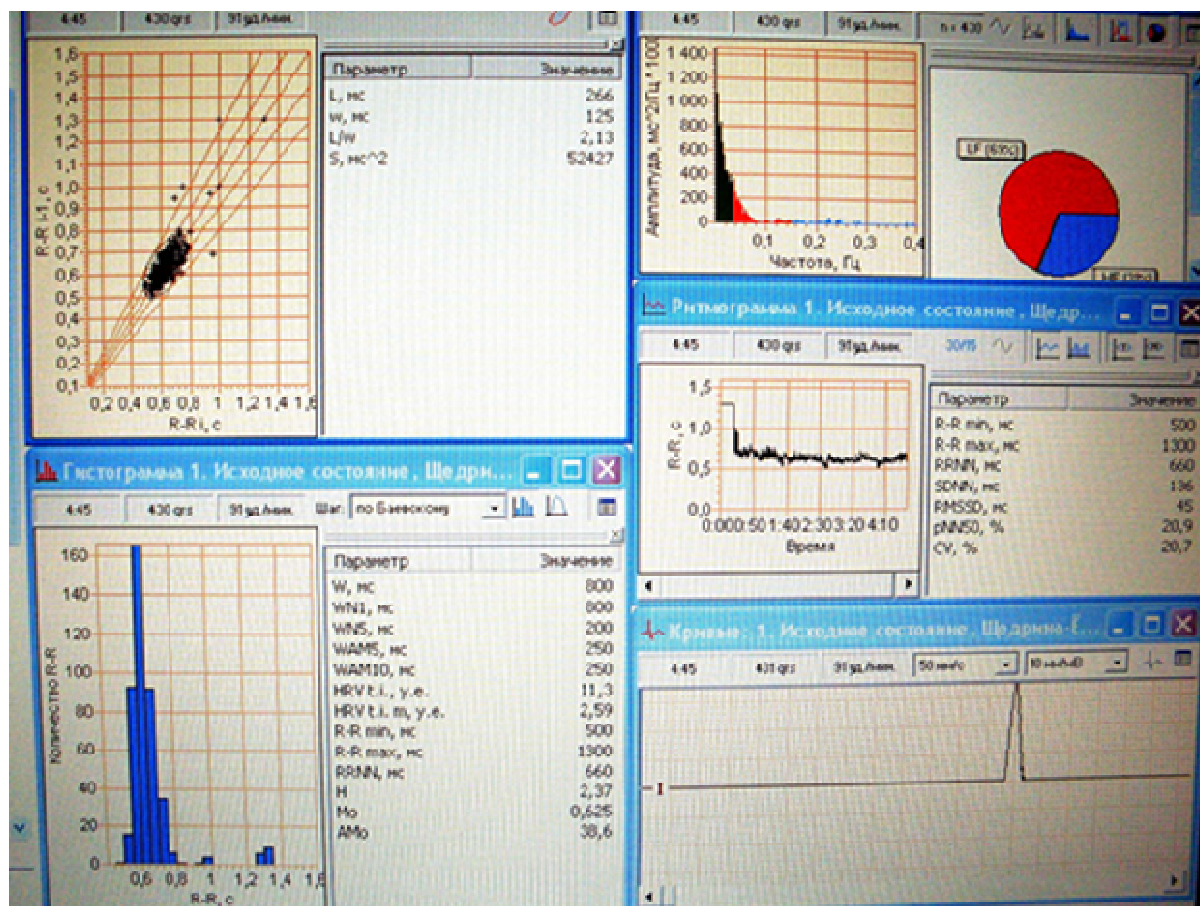
**Foto 1.** Morphometrie der terminalen Chorionzotte (TCV)

**Foto 2.** Volumen des intervillösen Raums (IR)

Die angewandten Techniken, Objekte und Umfang der pathologo-anatomischen Untersuchungen wurden im Einklang mit dem Auftrag des Ministeriums für Gesundheit von Russland № 1095 (Leningrad Regional Kinder Autopsie-Abteilung mit Dr. der med. Wissenschaften Gluchovez B.I. und Dr. der med. Wissenschaften Gluchovez N.G.) angewendet.

**2.5. Immuno-histochemische Auswertung** die Plazenta wurde bei Fällen mit immunologische Reaktionen mit spezifischen Antikörpern CD-95 durchgeführt, um die Apoptose des villösen Synzytiums zu erkennen [20].

**2.6. Für die mütterliche und fötale Analyse der HRV** wurde der Hard-Software-Komplex «Fetal» und «Fetal\_2» (zwei Urheberrechts-Zertifikate N 2005613111 vom 29.11.2005 und N 2007611518 vom 10.04.2007, Moskau) mit CTG «Fetalgard-Lite», angewendet. Die Grundlage für die Analyse der HRV ist ein phonographisches Einstufen-Verfahren, und wurde gleichzeitig in Mutter und Frucht während der 28-31 SSW, 32-35 SSW, 36 SSW oder später, vor und auf Grund der Korrektur untersucht. In einigen Fällen wurde die Fotometrie der Herzfrequenz verwendet, um RR-Intervalle der Mutter zu bekommen (mit dem adaptometrischen Aufnahmezusatz von der Methode des Tsirelnikovs NI, 1999). In der Folge wurden die erhaltenen Daten von der Herzfrequenz filtriert und in das Programm "Spectr" und "Neurosoft" (in Modifikation) übertragen [48], **Foto 3:**



**Foto 3.** Die HRV-Analyse der schwangeren Frau mit dem Hard-Software-Komplexprogramm "Spectr" und "Neurosoft" (in Modifikation), indem mathematische, spektrale und statistischen Werte berechnet wurden.

Die HRV-Untersuchung hat fünf Stufen umfasst, von denen jede aus 256 bis 300 RR-Intervallkomplexen der Herzfrequenz des Fötus und der Mutter für die Dauer von 5 Minuten Datensätzen besteht [36].

Für die Diagnostik der Regulationsmechanismen bei schwangeren Frauen (485 Fälle), Früchte (485 Fälle) und bei Neugeborenen (260 Fälle) wurde die temporäre, spektrale, mathematische und nicht-parametrische Methode der HRV-Analyse verwendet, die sich auf die Berechnung von statistischen Werten, empfohlen und genehmigt von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die nordamerikanische Gesellschaft von Schrittmacher- und Elektrophysiologie (Heart Rate Variability, 1996) stützt [26, 33]. Verwendet wurden die statistischen Methoden (temporäre Werte), Korrelationsrhythmographie oder Scatterogramm [3, 26, 33]. HRV-Parameter, die die Aktivität des sympathischen Regulierung charakterisieren: SDNN – Standardabweichung der vollständige Palette von Herzfrequenz RR; CV – Variationskoeffizient der vollständigen Palette von Herzfrequenz (in Prozente %);

W – die Scatterogrammsbreite, von einer Dominanz der zentralen Einflüssen geprägt. HRV-Parameter, die Aktivität des autonomen Regulation charakterisieren: RMSSD – der Quadratwurzel aus der Summe der Unterschiede der Reihe von Kardiointervallen; rNN50 (%) - die Anzahl der Paare von Kardiointervallen mit einer Differenz von mehr als 50 ms, von der Anzahl der analysierten RR-Intervalle; L – Achselangen der Ellipse Streudiagramme, die Angabe der maximalen Amplitude der Schwingungsdauer RR-Intervalle, die die Dominanz der nicht-respiratorischen (autonome) Komponenten sind.

Es wurde dabei die mathematische [7] und spektrale Methode der HRV-Analyse (die Bestimmung der spektralen Wellenleistungsdichte der mütterlichen und fötalen Herzfrequenz) berücksichtigt:

- *bei schwangeren Frauen:* sehr niedrige Frequenz (Very Low Frequency, VLF) – langsame Wellen zweiter Ordnung mit einer Frequenz 0,003-0,04 Hz (25-333 Sek.), die von einem zentralen Bestandteil der Regulierung gekennzeichnet sind; die niedrige Frequenz (Low Frequency, LF) – langsame Wellen erster Ordnung mit der Frequenz 0,05 bis 0,15 Hz (6,5-25 Sek.), die von der sympathik Regulation der Komponente des Nervensystems gekennzeichnet sind; die hohe Frequenz (High Frequency, HF) – Atmungswellen mit häufiger Frequenz 0,16-0,5 Hz (2,5-6,5 Sek.), die durch eine eigenständige Komponente der Verordnung gekennzeichnet sind;
- *bei der Frucht:* die spektrale Dichte der Wellen von Herzfrequenz  $\text{ms}^2/\text{Hz}$ : VLF – eine metabolische Komponente durch einen zentralen Regulationsmechanismus gekennzeichnet (von 0,001 bis 0,04 Hz); LF – Barorezeptors-Komponente, die die Schwankungen des eigenen Oszillators im Blutdruckregulationssystem charakterisiert (0,05-0,14 Hz); HF – eine parasympathische Komponente, verursacht durch Atembewegungen des Bauches der Mutter, und zeigt die Reaktion des kardiovaskulären Systems der Frucht auf eine Druckänderung innerhalb der Fruchtblase (0,15-0,5 Hz).

**2.7. Neugeborenen-Screening** wurde von Neonatologen auf Grund des herkömmlichen Verfahrens, erweiterbar auf EKG, Ultraschall des Herzens und des Gehirns durchgeführt. Für die Diagnosestellung wurde die Klassifizierung der Zustände in der Perinatalperiode mit eingeschränktem Herzkreislauf und das zentrale Nervensystem angewendet, vom Code der ICD-X (abgelegt unter P 29, P 91, P 94). Erscheinungsformen von Herzkreislauf-erkrankungen, Ursprung in der Perinatalperiode: kardiorespiratorische Depression, Myokardtransitdysfunktion oder Arrhythmie.

Die Diagnose der vorübergehenden endokrinen Erkrankungen in der Neonatalperiode wurden in transitorischen Formen (funktionalen), Nebennierenrindeninsuffizienz (ICD – X in der Kategorie P 72) durch Parametern der Reduzierung von Adrenalin und Cortisol im Nabelschnurblut und auf den Ergebnissen der morphologischen Untersuchung der Plazenta festgestellt [28, 30]. Zusätzlich wurde auch diagnostiziert, dass die Nebennierenrindeninsuffizienz durch die Schwere der klinischen Manifestationen in Form von Lethargie, Inaktivität, Nabelbruch, Ödems, spätere Entlastung der Mekonium, Blähungen, Verstopfung, Muskelhypotonie, Makrosomie, Peeling und Trockenheit der Haut kommen kann [29, 54].

**Methoden der Kinderuntersuchung** vom ersten bis dritten Lebensjahr: Die Überwachung der Kinder wurde nach dem Verfahren des pädiatrischen Standards durchgeführt. Um dies zu tun, wurde die Bewertungsskala sigmatische und Perzentil-Typen verwendet.

**2.8. Statistische Datenverarbeitung** wurde mit dem angewendeten Programm (Software) der „Statistik for Windows 6,0“ durchgeführt. Für jede Charakteristik in den verglichenen Gruppen wurde der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung ( $\sigma$ ) des Mittelwertes bestimmt. Die Überprüfung der Hypothese der Vergleiche der Hauptmittelwerte für zwei unabhängige Stichproben wurde mit dem nichtparametrischen U-Test von Mann und Whitney durchgeführt (im Modul «Norparametric/Distribution»). Um die Bedeutung von Veränderungen der Merkmale bei den Schwangeren und Früchten in den Behandlungsstadien zu bestimmen, wurde für zwei verbundene Stichproben der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet (im Modul «Comparing two dependent samples. Wilcoxon matened pairs test»). Zum Vergleich der Erwartungswerte zweier verbundener Stichproben, wurde mit Hilfe des parametrischen t-Tests für zwei verbundene Stichproben, durchgeführt (im Modul). Ein Testergebnis war statistisch signifikant, wenn der p-Wert unterhalb des vorgegebenen Fehlers 1. Art  $\alpha$  liegt ( $p \leq \alpha$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Die Richtung und die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen quantitativen Merkmalen der HRV von Mutter und Frucht wurde auf der Basis der Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r$ ) durchgeführt (im Modul «Spearman rain order correlation»). Die Entdeckung der Richtungen und der Stärke eines normierten Maßes zur Quantifizierung eines annähernd linearen Zusammenhangs zwischen quantitativen Merkmalen der Plazentahistogramme (TCV, PVCZ, SKF) und dem Hormonspiegel im mütterlichen und fötalen Serum (Adrenalin, Progesteron, Kortisol, humanes Plazentalaktogen, hCG) wurde auf Basis des Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $R$ ) durchgeführt. Um eine

mathematische Gleichung herzuleiten, die die Art des Zusammenhangs (Funktion) zwischen quantitativen Merkmalen (Hormone, Merkmale der Plazentahistogramme und der HRV) optimal beschreibt und den Einfluss mehrerer Faktoren untersucht, die durch die Gleichung der Regressionsgeraden prognostiziert werden, wurde die lineare Regressionsanalyse  $F(r^2)$  durchgeführt (im Modul «Common linear models regression the analysis. Simple regression»). Um das Regressionsmodell für die Prognose und die Variation der abhängigen Merkmale (Plazentahistogramme bei CPI) aus den Werten der mehrere unabhängige Merkmale (mütterliche und fötale HRV-Parametern, die Niveau der Steroidhormone) zu bestimmen, wurde die multiple Regressionsanalyse (das Bestimmtheitsmaß oder den Determinationskoeffizienten –  $R^2$ ) durchgeführt (im Modul «Generalised linear/nonlinear models regression the analysis. Test of SS Model vs SS Residual»). Der diagnostische Wert der mütterlichen und fötalen HRV wurde durch die Sensitivität, die Spezifität, der positive Vorhersagewert, der negative Vorhersagewert, Likelihood-Ratio-Test für ein positives Ergebnis bestimmt.

### **3. Ergebnisse der Studie und Diskussion**

#### **3.1. Die allgemeine Beschreibung der Gruppen**

Die Durchführung in I, II und IV Gruppen vergleichender Bewertung der sozialhygienischen, medizinischen und biologischen Faktoren bei der Entstehung und Verlauf der vorliegenden Schwangerschaft zeigte, dass es in der Gruppe I eine größere Anzahl von Faktoren, die zur Entwicklung von Komplikationen während der Schwangerschaft führen kann, gibt.

Der statistische Unterschied zwischen den Berechnungskennziffern ist:  $p$  - Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen I und II;  $p^*$  - zwischen den Gruppen II und IV;  $p^\circ$  - zwischen den Gruppen I und IV;  $p\#$  - zwischen den Gruppen III und IV. Bei Betrachtung der Verlaufsgruppe (Gruppe III, 150 Fälle) wurden von der Hauptgruppe (Gruppe I) die wichtigsten Parametermerkmale bei der Ergebnisbewertung bei der Schwangerschaft und der Geburt auf Hintergrund und nach der Korrektur der geburtshilflichen Komplikationen dargestellt.

Das Durchschnittsalter der schwangeren Frauen in den verglichenen Gruppen war wie folgt: Gruppe I –  $23,9 \pm 3,2$  Jahre, in Gruppe II –  $25,1 \pm 1,5$  Jahre, in Gruppe IV –  $23,1 \pm 2,3$  Jahre ( $p = 0,001$ ,  $p^* = 0,006$ ,  $p^\circ = 0,061$ ).

Die somatische Begleitpathologie war häufiger in der Hauptgruppe (I) als in der Vergleichsgruppe (II). In der Struktur der Morbidität wurde die vorherrschende Pathologie

vom kardiovaskulären System vorgestellt: in der I Gruppe bei 130 (37,2 pro 100 Frauen), in der Gruppe II bei 11 (8,2 pro 100 Frauen,  $p < 0,001$ ), in der Gruppe IV bei 17 (34,0 pro 100 Frauen;  $p^* < 0,001$  und  $p^\circ = 0,680$ ). Die Prävalenz von endokrinen Krankheiten ist wie folgt: In der I Gruppe bei 141 (40,3 pro 100 Frauen), in der Gruppe II bei 19 (14,1 pro 100 Frauen,  $p < 0,001$ ) in der Gruppe IV bei 17 (34,0 pro 100 Frauen;  $p^* = 0,002$ ;  $p^\circ = 0,394$ ). Die Häufigkeit von den Harnwegserkrankungen war wie folgt: in der Gruppe I – 38 (10,8 pro 100 Frauen), in der Gruppe II – 5 (3,7 pro 100 Frauen,  $p = 0,013$ ), in der Gruppe IV – 3 (6,0 pro 100 Frauen;  $p = 0,495$ ;  $p^\circ = 0,294$ ).

Die Analyse vom Entbindungsverhältnis auf den Entbindungstermin in den Gruppen I und II hat gezeigt, dass Spontantermingeburten in der Gruppe I - 179 (89,5%) ziemlich gleich wie in der Gruppe II – 133 (98,6%,  $p = 0,01$ ) waren. Die Frühgeburten waren bei 18 (9%) Frauen von der Gruppe I und bei einer Frau (0,7%) von der II Gruppe. Von der Wehendystokie (ineffiziente Wehentätigkeit) war die Inkoordination der Wehentätigkeit in der Gruppe I öfter – 19 (9,5%), als in Gruppe II - 4 (2,9%,  $p = 0,01$ ). Die Entbindung mit Kaiserschnitt wurde in 33 Fällen von der Gruppe I (24,4%), in 14 von der Gruppe II (10,4%,  $p = 0,001$ ). Entbindung mit der Vakuumextraktion, aufgesetzt auf den Fruchtkopf, nur in einem Fall (0,5%) in der Gruppe I festgestellt.

Eine Analyse der fötalen Geburtsergebnisse hat gezeigt, dass in den beiden Gruppen die ausgetragenen Kinder vorherrschen sind: in der Gruppe I – 179 (89,5%), in der Gruppe II – 133 (98,6%,  $p = 0,05$ ). Als nicht ausgetragene Kinder wurden in der Gruppe I – 18 (9,0%), in der Gruppe II nur ein (0,7%,  $p = 0,001$ ) Kind geboren. Als übertragene Kinder wurden in der Gruppe I – 3 (1,5%), in der Gruppe II nur ein (1,9%,  $p = 0,01$ ) Kind geboren. Bei der Zustandsauswertung von Neugeborenen auf Apgar-Scores wurde die deutlich häufiger mittelschwere Asphyxie (6-4 Punkte) in Gruppe I – 21 (10,5%) im Vergleich zu der Gruppe II – 2 (1,4%,  $p = 0,001$ ) diagnostiziert. Die schwere Asphyxie wurde nur in der Gruppe I bei 5 (2,5%) Neugeborenen diagnostiziert.

Die abschließende Analyse der anamnestischen Daten zeigte, dass in der reproduktiven Lebensphase die spätere Ursache der utero-plazentaren Durchblutungsveränderungen liegt, als auch die Störungen der Blutbahn der Gebärmutter, und auch verschiedene pathologische Prozesse, die die Blutversorgung der Gebärmutter gestört haben, wie künstliche Abtreibung, chronische Endometritis, Adenomyosis, Myomen.

Anschließend konnte man feststellen, dass der Vergleich der sozialhygienischen, medizinisch-biologischen Auswertung zum Zeitpunkt der Schwangerschaft, im Verlauf der

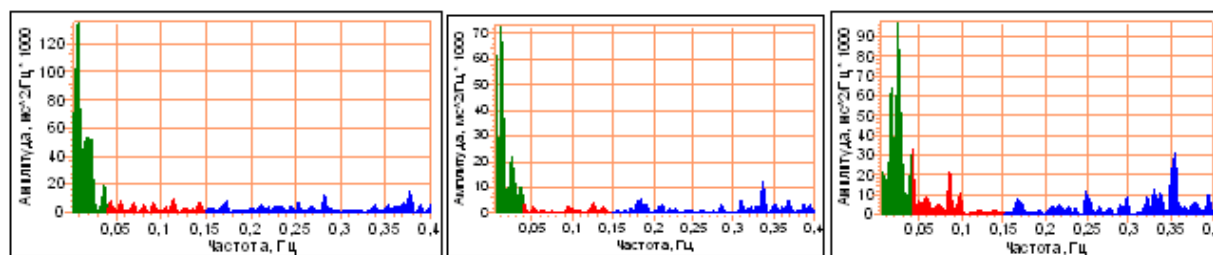
vorliegenden Schwangerschaft und nach der Geburt, eine große Rolle spielt, da die Hauptgruppe eine größere Anzahl von Faktoren, die zur Entwicklung von Präeklampsie und CFPI führen können, ( Endokrinpathologie und Pathologie des Herz-Kreislauf-Systems in der Remission) hat.

Das große Problem ist die Morbidität der Neugeborenen in der Frühneonatalperiode geworden, die als Pathologie des Kardiovaskulären Systems manifestiert ist: In der Hauptgruppe (I) in 56 (29,0%) Fällen, in der Vergleichsgruppe (II) – in den 3 (2,2%,  $p < 0,001$ ) Fällen. Die Zerebroopathie war in der Gruppe I bei 176 (88,0%) Fällen, und in der Gruppe II – 7 (5,2,  $p < 0,001$ ) Fälle.

### 3.2. Die Charakteristik der neurovegetativen Regulation des Kardiorhythmus der Mutter, Frucht und Neugeborenem bei der physiologischen Schwangerschaft auf Grund der Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability)

Die Studienergebnisse haben gezeigt, dass die zerebralen Mechanismen der Regulation der HRV während der normalen Schwangerschaft bei der Mutter, Frucht und Neugeborenen unterschiedlich sind (Gruppe II).

Die HRV-Analyse der Frauen bei der physiologischen Schwangerschaft hat festgestellt, dass überwiegende regulatorische Einflüsse der subcortikalen (segmentalen) Strukturen auf die Herzfrequenz, insbesondere die relativ dominierende sympathische Regulation über N. Vagus möglich sind (**Bild 1**).



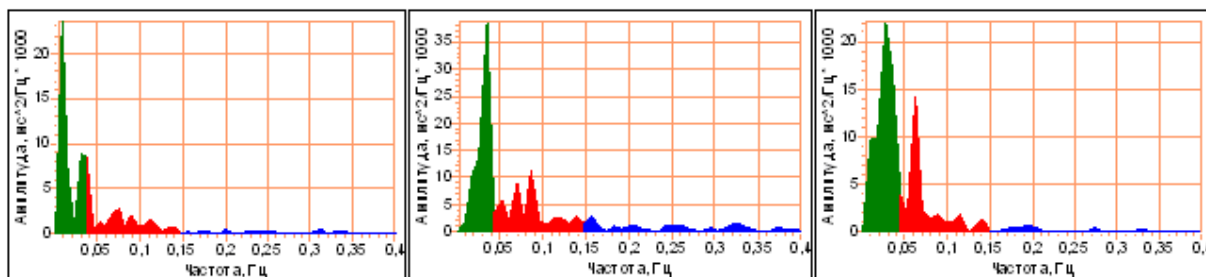
**Bild 1.** Die mütterliche HRV-Analyse bei der physiologischen Schwangerschaft.

Bezeichnungen. *Auf der horizontalen Achse:* Wellenfrequenzbereich von Herzfrequenz (Hz). *Auf der Ordinate nachse:* die spektrale Dichte der Wellen von Herzfrequenz  $ms^2/Hz$ . *Grüne:* sehr niedrige Frequenz (Very Low Frequency, VLF) – langsame Wellen zweiter Ordnung mit einer Frequenz 0,003-0,04 Hz (25-333 Sek.), die von einem zentralen Bestandteil der Regulierung gekennzeichnet sind; *die rote* niedrige Frequenz (Low Frequency, LF) – langsame Wellen erster Ordnung mit der Frequenz 0,05 bis 0,15 Hz (6,5-25 Sek.), die von der sympathik Regulation der Komponente des Nervensystems gekennzeichnet sind; *die blaue* hohe Frequenz (High Frequency, HF) – Atmungswellen mit häufiger Frequenz 0,16-0,5 Hz (2,5-6,5 Sek.), die durch eine eigenständige Komponente der Verordnung gekennzeichnet sind.

Ein umfassender Vergleich der Ergebnisse ergab ein funktionales Gleichgewicht von regulatorischen Prozessen – in 117 (86,6%) Fällen, eine Fehlregulation der HRV als

Dominanz der zentralen Regulationskontur – in 15 (11,1%) Fällen oder als Dominanz der autonomen Regulationskontur – in 3 (2,3%) Fällen.

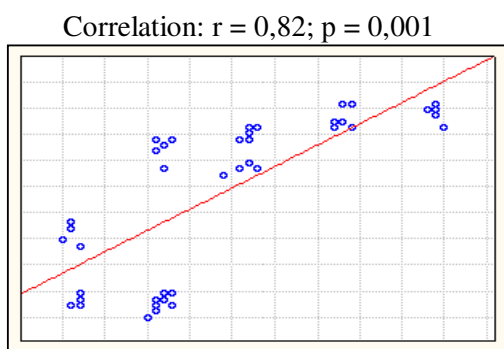
Vor diesem Hintergrund hat die Beurteilung der fötalen Regulationsmechanismen der Herzfrequenz festgestellt, dass es physiologische Verhältnisse zwischen der Segmentar- und der parasympathischen Komponenten der HRV Regulation gibt (**Bild 2**).



**Bild 2.** Die fötale HRV-Analyse bei der physiologischen Schwangerschaft.

Bezeichnungen. *Auf der horizontalen Achse:* Wellenfrequenzbereich von Herzfrequenz (Hz). *Auf der Ordinatennachse:* die spektrale Dichte der Wellen von Herzfrequenz  $\text{ms}^2/\text{Hz}$ : grüne VLF – eine metabolische Komponente durch einen zentralen Regulationsmechanismus gekennzeichnet (von 0,001 bis 0,04 Hz); rote LF – Barorezeptors-Komponente, die die Schwankungen des eigenen Oszillators im Blutdruckregulationssystem charakterisiert (0,05-0,14 Hz); blau HF – eine parasympathische Komponente, verursacht durch Atembewegungen des Bauches der Mutter, und zeigt die Reaktion des kardiovaskulären Systems der Frucht auf eine Druckänderung innerhalb der Fruchtblase (0,15-0,5 Hz).

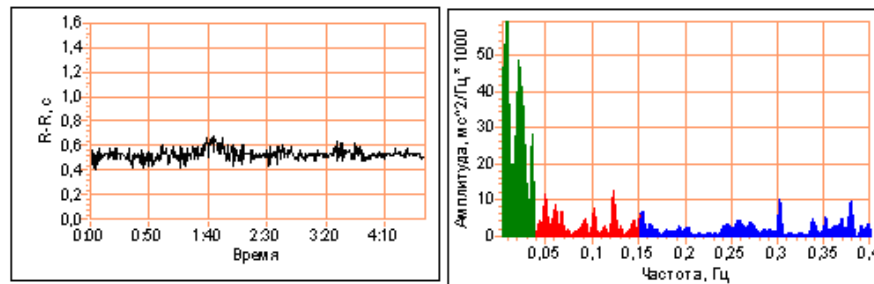
Balanceregulation der fötalen Herzfrequenz war im funktionalen Gleichgewicht durch regulatorische Einheiten bei 122 (90,4%) Fällen, der steigenden Zentral Regulationskomponenten – bei 10 (7,4%), oder der autonomen Regulationskomponente – bei 3 (2,3%) Fällen.



**Bild 3.** Korrelationsindikatoren der Regulierung der Herzfrequenz der Mutter und Frucht bei der physiologischen Schwangerschaft.

Korrelation der HRV von Mutter und Frucht während der normalen Schwangerschaft (**Bild 3**) wurde durch eine direkte, starke, statistisch signifikante Abhängigkeit gekennzeichnet ( $r=0,82$ ,  $p = 0,001$ ).

Die Auswertung der Regulationsmechanismen der Herzfrequenz bei Neugeborenen hat eine Dominanz der zentralen Regulationskomponente gezeigt, die höhere HRV- Werte als bei der Frucht hatte, was als ein Einfluss der parasympathischen Regulation charakterisiert wurde (**Bild 4**).



**Bild 4.** Die HRV-Analyse der Neugeborenen von der physiologischen Schwangerschaft.

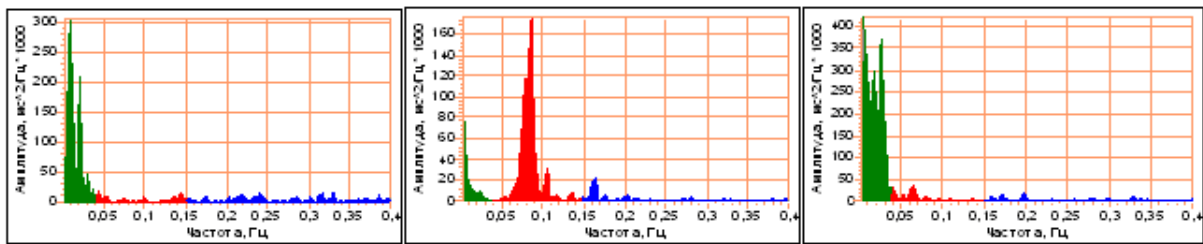
Bezeichnungen: Auf der horizontalen Achse: Wellenfrequenzbereich von Herzfrequenz (Hz). Auf der Ordinatensachse: die spektrale Dichte der Wellen von Herzfrequenz  $\text{ms}^2/\text{Hz}$ . Grüne: sehr niedrige Frequenz (Very Low Frequency, VLF) – langsame Wellen zweiter Ordnung mit einer Frequenz 0,003-0,04 Hz (25-333 Sek.), die von einem zentralen Bestandteil der Regulierung gekennzeichnet sind; die rote niedrige Frequenz (Low Frequency, LF) – langsame Wellen erster Ordnung mit der Frequenz 0,05 bis 0,15 Hz (6,5-25 Sek.), die von der sympathik Regulation der Komponente des Nervensystems gekennzeichnet sind; die blaue hohe Frequenz (High Frequency, HF) – Atmungswellen mit häufigen Frequenz 0,16-0,5 Hz (2,5-6,5 Sek.), die durch eine eigenständige Komponente der Verordnung gekennzeichnet sind.

Das funktionale Gleichgewicht der Regulationskomponenten wurde in 85 (77,3%) Fällen, eine Dominanz der zentralen Regulationskomponente war in 23 (20,9%) oder der autonomen Regulationskomponente – in 2 (1,8%) Fällen festgestellt.

### **3.3. Die Charakteristik der neurovegetativen Regulation des Kardiorhythmus der Mutter, Frucht und Neugeborenen bei der chronischen fetoplazentäre Insuffizienz auf Grund der Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability)**

Die Ergebnisse der Studie zeigten die heterogenen Veränderungen bei der zerebralen Regulationskomponente der Mutter im Vergleich zur Frucht während der Schwangerschaft mit der CFPI (Subgruppe Ib), die auf dem Hintergrund der HRV festgestellt wurden.

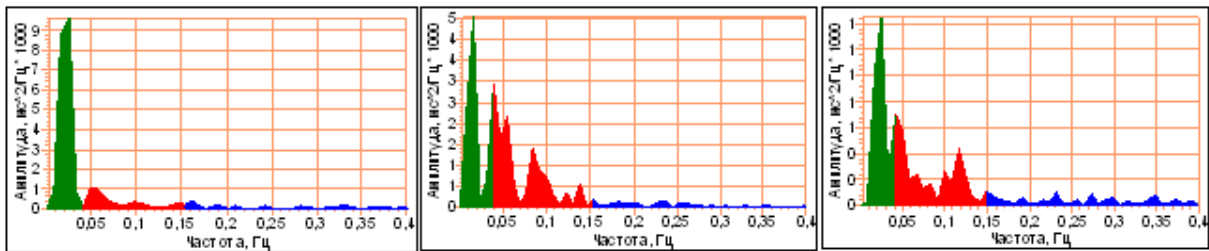
Bei der Mutter wurden während der Schwangerschaft mit der CFPI die statistischen (temporären Werte) und spektralen Werten definierte Dominanz des sympathischen Einflusses auf Herzfrequenzvariabilität festgestellt. Vor diesem Hintergrund wurde eine Abnahme der Anteile der zentralen Effekte auf die Herzfrequenz festgestellt (**Bild 5**).



**Bild 5.** Die mütterliche HRV-Analyse bei der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz. Gleiche Bezeichnungen.

Reaktionstypen der Herzrhythmusregulation, die von den Belastungstests abhängig waren, wie folgt: der normadaptive Typ in der Gruppe Ib – 26 (30,6%), in der Gruppe II – 86,6% ( $p=0,001$ ); der hyperadaptive Typ in der Gruppe Ib – 21 (24,7%), in der Gruppe II – 11,1% ( $p=0,008$ ); hypoadaptive Typ in der Gruppe Ib – 14 (16,8%), in der Gruppe II – 2,3% ( $p=0,001$ ). Das Symptom der "Energetische Falte" wurde in der Gruppe Ib in 11 (12,9%) Fällen und das Symptom der "Funktionalen Steifigkeit" – in 13 (15,3%) Fällen betroffen, Null Fälle in der Gruppe II. Die Regulationsbalance in der Subgruppe Ib bei den Müttern wurde in der vorherrschenden Anzahl der Beobachtungen als die Aktivierung der autonomen Regulationskomponente – 42 (49,4%) schwangeren Frauen im Vergleich zu der Gruppe II – 18,1% ( $p=0,001$ ) Fällen festgestellt, die Dominanz der zentralen Regulationskontur in der Subgruppe Ib – 28 (32,9%), in der Gruppe II – 11,3% ( $p = 0,001$ ) Fällen; ein funktionales Gleichgewicht der regulatorischen Prozessen – 15 (17,7%), in der Gruppe II – 86,6% ( $p = 0,001$ ) Fällen.

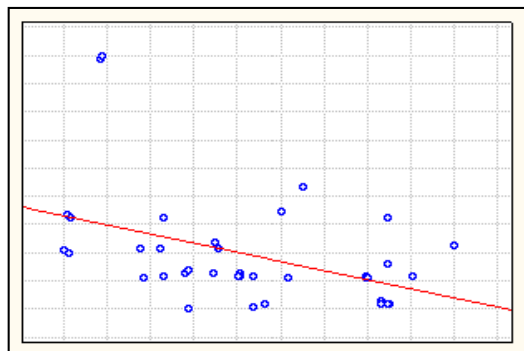
Die HRV Analyse in der Schwangerschaft mit der CFPI bei der Frucht hat gezeigt, dass sich die mäßige Spannung des vegetativen Regulationsgleichgewichts eingetragen hat. In der Struktur der spektralen Typen der HRV bei der Frucht hat der vorherrschenden Teil der autonomen (parasympathischen) Kontur (HF) wesentlich überwogen. Vor diesem Hintergrund ist kein Anzeichen der ergotropischen (barorezeptiven) Einflüsse auf HRV ausgeprägt (**Bild 6**).



**Bild 6.** Die fötale HRV-Analyse bei der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz. Gleiche Bezeichnungen.

Die Bewertung der Regulationsbalance in der Subgruppe Ib bei der Frucht hat die Dominanz der autonomen Regulationskomponente – 26 (30,6%) Fälle im Vergleich zu der Gruppe II – 2,2% ( $p=0,001$ ) Fälle, gezeigt; die Dominanz der zentralen Regulationskontur – 28 (32,9%), in der Gruppe II – 7,4% ( $p = 0,001$ ) Fälle; ein funktionales Gleichgewicht der regulatorischen Prozesse – 31 (36,5%), in der Gruppe II – 90,4% ( $p=0,001$ ) Fälle.

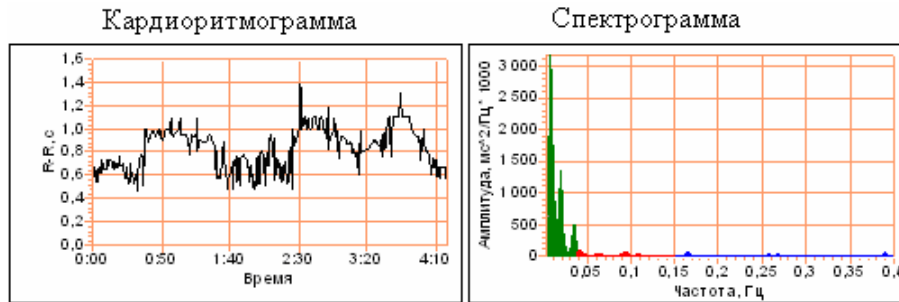
Correlation:  $r = -0,41$ ;  $p=0,010$



**Bild 7.** Korrelationsindikatoren der Regulierung der Herzfrequenz der Mutter und Frucht bei der fetoplazentaren Insuffizienz.

Korrelation zwischen der HRV von der Mutter und Frucht während der Schwangerschaft mit der CFPI (**Bild 7**) hat eine inverse mäßige statistisch signifikante Beziehung (Umkehrkorrelation) gezeigt ( $r = -0,41$ ,  $p=0,010$ ).

Die Auswertung der Regulation der Herzfrequenz bei Neugeborenen hat eine Dominanz der sympathischen und parasymphatischen Regulationskomponente vor dem Hintergrund der niedrigen parasymphatischen Einflüsse gezeigt (**Bild 8**).



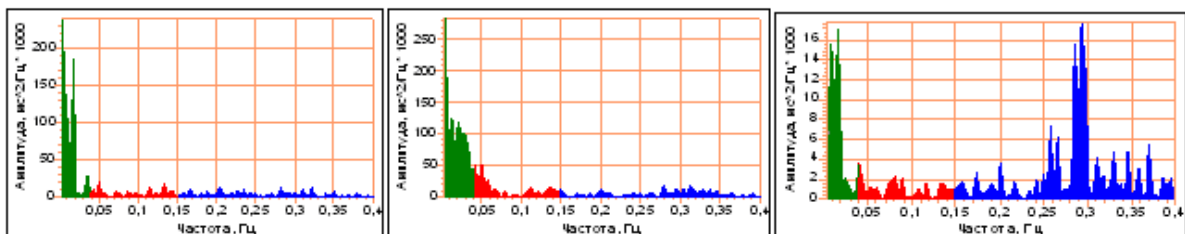
**Bild 8.** Die HRV-Analyse der Neugeborenen nach der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz. Gleiche Bezeichnungen.

Eine Dominanz der autonomen Regulationskomponente war in 39 (45,9%) Fällen, in der Gruppe II – 1,8% ( $p = 0,001$ ) Fällen; zentralen Regulationskomponente – 36 (42,4%), in der Gruppe II – 20,9% ( $p = 0,001$ ) Fällen; im funktionalen Gleichgewicht der regulatorischen Prozessen – 10 (11,7%), in der Gruppe II – 77,3% ( $p=0,001$ ) Fällen.

### 3.4. Die Charakteristik der neurovegetativen Regulation des Kardiorhythmus der Mutter, Frucht und Neugeborenem bei der Präeklampsie auf Grund der Kardiorhythmographie (Heart Rate Variability)

Die Ergebnisse der Studie zeigten die homogenen Veränderungen bei der zerebralen Regulationskomponente der HRV bei der Mutter und Frucht, während der Schwangerschaft mit der Präeklampsie bzw. Gestose (Subgruppe Ia), die auf dem Hintergrund der HRV festgestellt wurden.

Bei der Mutter wurden während der Schwangerschaft mit der Gestose die statistischen (temporäre Werte) und spektralen Werten definierte Dominanz des zentralen (hypothalamohypophysischen) Einflusses und das Tonus des Nervus Vagus festgestellt (**Bild 9**).

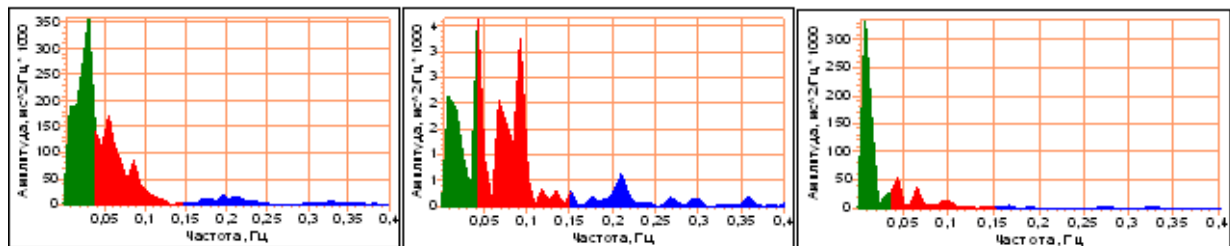


**Bild 9.** Die mütterliche HRV-Analyse bei der Gestose. Gleiche Bezeichnungen.

Reaktionstypen der Herzrhythmus-regulation, die von den Belastungstests abhängig waren, wie folgt: der normadaptive Typ in der Gruppe Ia – 103 (38,9%) Fällen, in der Gruppe II – 86,6% ( $p = 0,001$ ) Fällen, der hyperadaptive Typ in der Gruppe Ia – 30 (11,3%) Fällen, in der Gruppe II – 11,1% ( $p = 0,008$ ) Fällen; hypoadaptive Typ in der Gruppe Ia – 27 (10,2%)

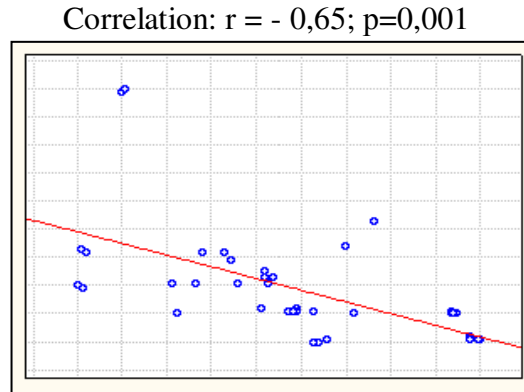
Fällen, in der Gruppe II – 2,3% ( $p=0,001$ ) Fällen. Symptom "Energetische Falte" wurde in der Gruppe Ia in 89 (33,5%) Fällen und das Symptom der "Funktionalen Steifigkeit" – in 16 (6,1%) Fällen betroffen, Null Fälle in der Gruppe II. Die Regulationsbalance in der Subgruppe Ia bei den Müttern wurde in der vorherrschenden Anzahl der Beobachtungen als die Aktivierung der zentralen Regulationskomponente – 116 (43,8%) Fälle im Vergleich zu der Gruppe II – 11,1% ( $p=0,001$ ) Fälle gekennzeichnet; die Dominanz der parasympathischen Regulationskontur in der Subgruppe Ia – 48 (18,1%) Fälle, in der Gruppe II – 2,3% ( $p = 0,001$ ) Fälle; ein funktionales Gleichgewicht der regulatorischen Prozessen der HRV – 101 (38,1%), in der Gruppe II – 86,6% ( $p = 0,001$ ) Fälle.

Die HRV Analyse in der Schwangerschaft mit der Gestose bei den Früchten hat gezeigt, dass sich die Spannung der zentralen Kontur der HRV-Regulation eingetragen hat, und keine Anzeichen der ergotropischen (barorezeptiven) Einflüsse auf HRV ersichtlich waren (**Bild 10**).



**Bild 10.** Die fötale HRV-Analyse bei der Gestose. Gleiche Bezeichnungen.

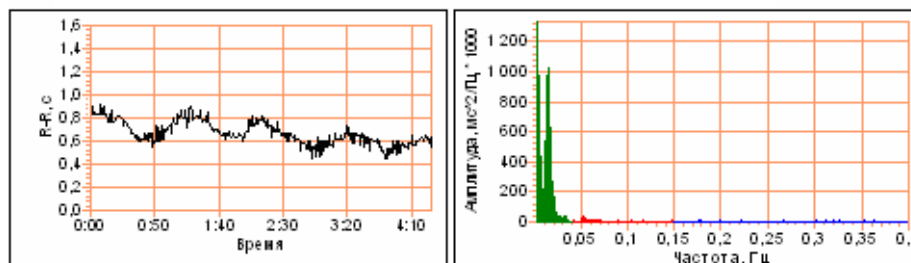
Die autonome (parasympathische) Kontur (HF) der Frucht hat keine wesentlichen Unterschiede in der Struktur der spektralen Typen der HRV –  $9,3 \pm 2,1$  (in der Gruppe II  $8,8 \pm 3,1\%$ ,  $p = 0,057$ ). Darüber hinaus wurde die Verteilung der Parameter der Regelung der Herzfrequenz des Fötus mit der Aktivierung der Segmenteinheiten in einer Subgruppe Ia mit den gleichen Eigenschaften der HRV der Mutter kombiniert, die sich von der Subgruppe Ib unterscheidet. Die Bewertung der Regulationsbalance in der Subgruppe Ia bei den Früchten hat die Dominanz des funktionalen Gleichgewichtes der regulatorischen Prozesse – 142 (53,6%) Fälle, in der Gruppe II – 90,4% ( $p=0,001$ ) Fälle; die Dominanz der zentralen Regulationskontur – 82 (30,9%) Fälle, in der Gruppe II – 7,4% ( $p = 0,001$ ) Fälle; die Aktivierung der autonomen Regulationskomponente wurde in 41 (15,5%) Fällen im Vergleich zu der Gruppe II – 2,2% ( $p=0,001$ ) Fälle festgestellt.



**Bild 11.** Korrelationsindikatoren der Regulierung der Herzfrequenz der Mutter und Frucht bei der Gestose.

Korrelation der HRV zwischen Mutter und Frucht während der Schwangerschaft mit der Gestose (**Bild 11**) hat eine inverse mäßige statistisch signifikante Beziehung (Umkehrkorrelation) gezeigt ( $r = -0,65$ ,  $p=0,001$ ).

Die Auswertung der Regulierung der Herzfrequenz bei Neugeborenen hat eine Dominanz der sympathischen (bzw. kardiovaskuläre) Regulationskomponente vor dem Hintergrund der niedrigen parasymphatischen Einflüsse gezeigt, die mit der Spannung der Anpassungsprozesse des Kardiovaskulären Systems kombiniert sind (**Bild 12**).



**Bild 12.** Die HRV-Analyse der Neugeborene nach der Gestose. Gleiche Bezeichnungen. Eine Dominanz der zentralen Regulationskomponente war in der 38 (58,5%) Fällen, in der Gruppe II – 20,9% ( $p=0,001$ ) Fällen; in der autonomen Regulationskomponente – 17 (26,1%) Fällen, in der Gruppe II – 1,8% ( $p = 0,001$ ) Fälle; im funktionalen Gleichgewicht der regulatorischen Prozessen – 10 (15,4%) Fälle, in der Gruppe II – 77,3% ( $p = 0,001$ ) Fälle.

### 3.5. Die morphologischen und funktionellen Merkmale der Plazenta während der physiologischen Schwangerschaft und der chronischen Plazentainsuffizienz

Die Analyse der Plazentahistogramm (in Prozenten) lässt den Schweregrad der funktionellen Belastung TCH sowohl bei der physiologischen Plazentainvolution, als auch bei der chronischen Plazentainsuffizienz beurteilen (Tabelle 1).

Tabelle 1

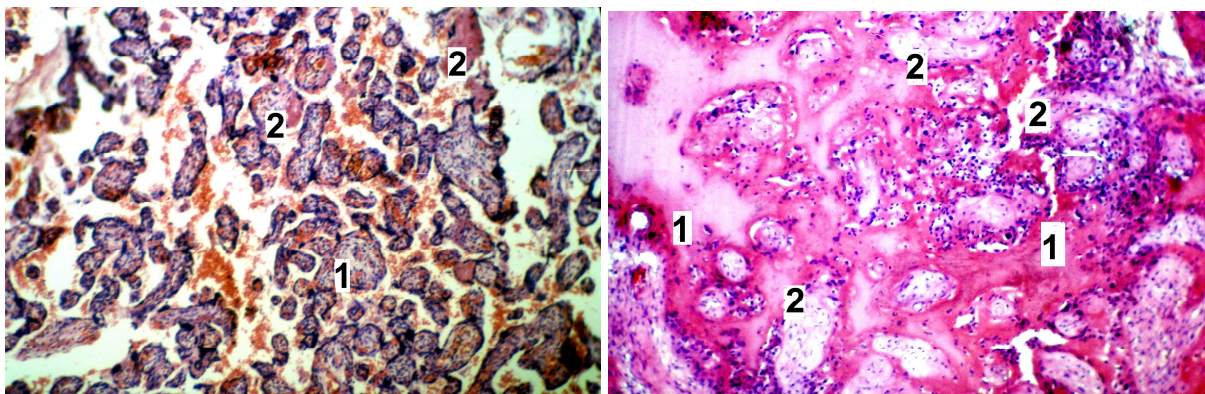
Indikatoren des Plazentahistogramms bei den physiologischen Plazentainvolution und chronischen Plazentainsuffizienz

Indikatoren des Plazentahistogramms	Beobachtungsgruppen, MW±σ			
	Vergleich Gruppe II	CPIk	CPIs	CPId
IR	55,56±1,66	40,1±2,7*	33,52±1,32*	25,1±3,2*
TCV	44,43±1,66	59,9±2,7*	66,48±1,32*	74,9±3,2*
CGA	3,93±0,54	8,57±1,71*	3,95±0,9	2,4±0,51*
SKF	1,75±0,44	1,34±0,05	4,26±0,06*	0,51±0,03*
RVCZ	8,85±0,43	14,3±0,7*	5,94±0,32*	3,24±0,21*

p\* < 0,05. Bezeichnungen: die Vergleichsgruppe (Gruppe II) – bei der physiologischen Plazentainvolution (30 Fälle); Gruppe mit chronischer Plazentainsuffizienz, Kompensationsphase (CPIk – 30 Fälle); Gruppe mit chronischer Plazentainsuffizienz, Subkompensationsphase (CPIs – 30 Fälle); Gruppe mit chronischer Plazentainsuffizienz, Dekompensationsphase (CPId – 30 Fälle).

Physiologische Involutionsveränderungen in der Plazenta in der Dritttrimester der Schwangerschaft waren der größte Teil der strukturellen physiologischen Plazentabesonderheiten, als IR - 55,56 ± 1,66%, verbunden. Dabei war RVCZ 8,85 ± 0,43%; die Plazenta hatte die Vollwertigkeit der Blutversorgung mit intakter Gefäßwand und das Vorhandensein von Erythrozyten in der IR (**Foto 4, 5**):

Involutionsveränderungen in der Plazenta bei der unkomplizierten Schwangerschaft



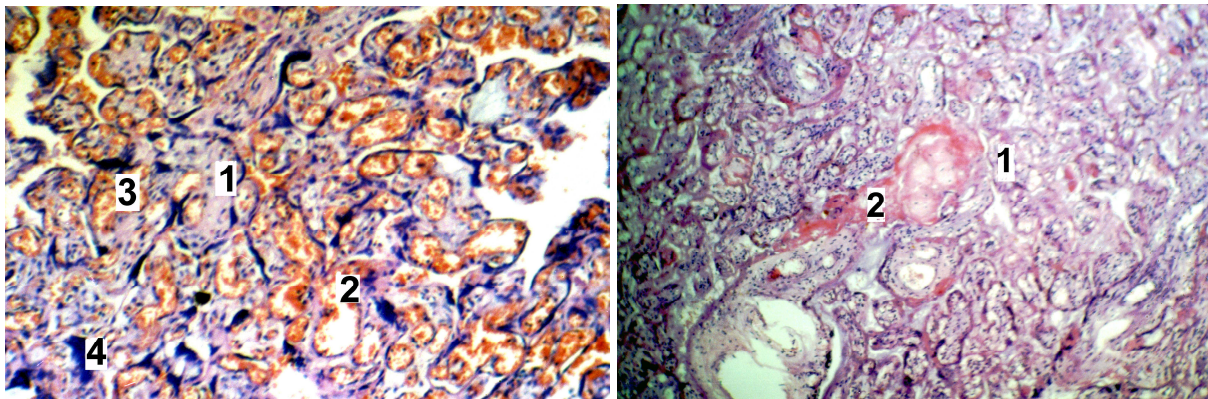
**Foto 4.** Geringgradige Hyperämie der Gefäße der TCV (1). Individuelle Herde der fibrinoiden Alteration des Chorionepithels (2). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 160.

**Foto 5.** Der marginale Plazenta-Rand. Die Massive Ablagerungen von Fibrinoid (1). Der Apoptosis des Chorionepithels (2). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 320.

Das SKF-Merkmal war 1,75±0,44%, für die formbildende Prozesse, Gasaustausch- und Stoffwechselprozesse in der Plazenta verantwortlich.

Bei der chronischen Plazentainsuffizienz, Kompensationsphase (CPIk), die als hyperplastische Phase der CPI charakterisiert wurde, gibt es Hyperämie der TCV auf dem Hintergrund des relativ intakten Chorionepithels; die Bildung der komplexen Gefäßknäuelchen, die das Stroma ersetzen und zur terminalen Angiomatosis in der Plazenta führt; die Erhöhung des Synzytiotrophoblasts (**Foto 6, 7**):

Die chronische Plazentainsuffizienz, die Stadien der Kompensation (CPIk),  
hyperplastische Form



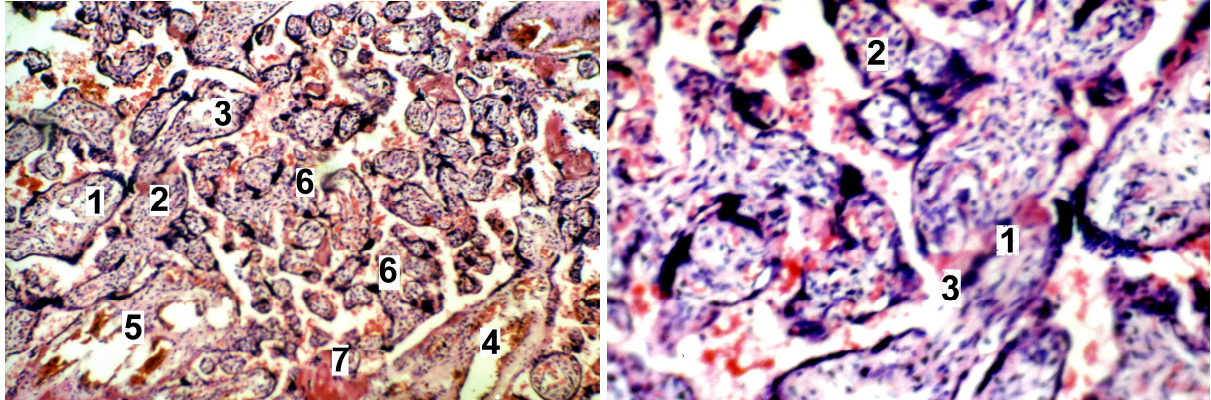
**Foto 6.** Hyperplasie (1), Hyperämie (2), Hypervaskularisation und Hypertrophie (3) der zwischen- und terminalen TCV. Die Erhöhung des Synzytiotrophoblasts (4). (Hyperthrophie der Frucht, transienten Hyperglykämie). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 480.

**Foto 7.** Hyperplasie, Hyperämie, Hypervaskularisation, Hypertrophie der TCV (1). Thrombose des intervillösen Raums (2). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 160.

Es wurden Arterienspasmen und Venendilatationen in der Kombination mit der Hypervaskularisation der TCV (erhöhen RVCZ von  $8,85 \pm 0,43\%$  bis  $14,3 \pm 0,7\%$ ,  $p=0,001$ ) und mit der Mikrogefäßhyperämie festgestellt (Tabelle 1).

Bei der chronischen Plazentainsuffizienz, Subkompensationsphase (CPIs), die als angiospastische Phase der CPI charakterisiert wurde, gibt es zunehmende Hypovaskularisation der TCV (Senkung der RVCZ von  $14,3 \pm 0,7$  bis  $5,94 \pm 0,32\%$ ,  $p=0,001$ ), im Folgenden ein Gefäßspasmus der Stammzotten auf dem Hintergrund ihrer Hypertrophie und Hyperplasie (Anzahl der TVH erhöht von  $44,43 \pm 1,66\%$  bis  $66,48 \pm 1,32\%$ ,  $p=0,001$ ) und die plazentare Blutflussbehinderung (**Foto 8, 9**).

Die chronische Plazentainsuffizienz in der Stadien der Subkompensation (CPIs),  
angiospastische Form



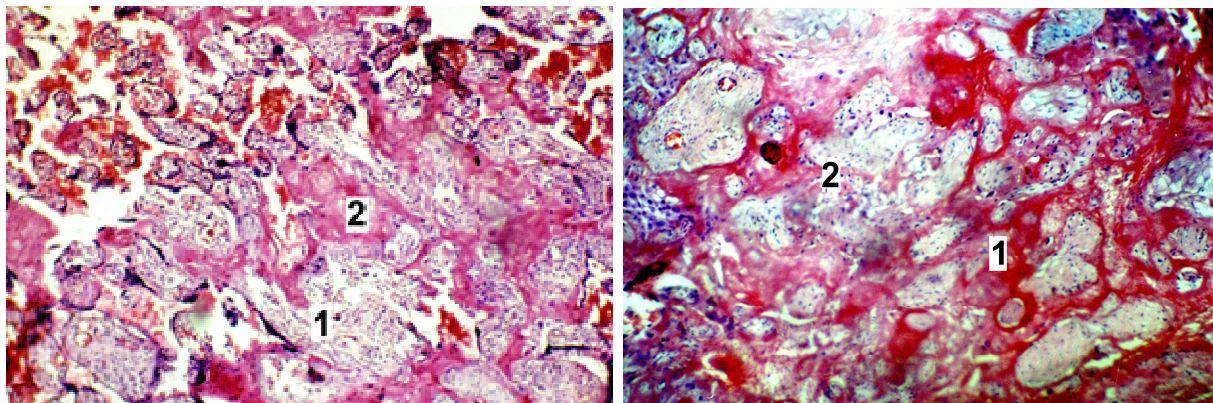
**Foto 8.** Hypertrophie (1) und Hyperplasie (2), Hypovaskularisation (3) der TCV. Die Hyperämie des Kapillarnetzes und Bildung des arteriovenösen Shunts in Stammzotten (4). Die Varikose der V. Umbilicalis (5). Der Apoptosis des Chorionepithels der TCV (6). Der Fokus von fibrinoide Läsionen der Stammzotten (7). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 320.

**Foto 9.** Hypertrophie und Hyperplasie der Mittel-Chorionzotte (Villus). Hypovaskularisation der zwischen- (1) und terminalen (2) TCV. Der Fokus von fibrinoide Läsionen der Stammzotten (3). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 480.

Dabei war die Hyperämie des Kapillarnetzes und die Bildung des arteriovenösen Shunts in Stammzotten die strukturelle Basis der Entwicklung des ersten morphologischen Schweregrads (I) der chronischen placentaren Hypertension der Kompensationsphase (Tabelle 1).

Bei der chronischen Plazentainsuffizienz, Dekompensationsphase (CPI<sub>d</sub>), die als ischämische Phase der CPI charakterisiert wurde, gibt es die Hypovaskularisation Villus terminalis placentalis (Senkung der RVCZ von  $5,94 \pm 0,7$  bis  $3,24 \pm 0,21\%$ ,  $p < 0,05$ ) mit den zirkulatorisch-dystrophischen Veränderungen des Synzytiums (Ischämie), **Foto 10-13**:

Die chronische Plazentainsuffizienz in der Stadie der Dekompensation (CPI<sub>d</sub>),  
ischämische Form

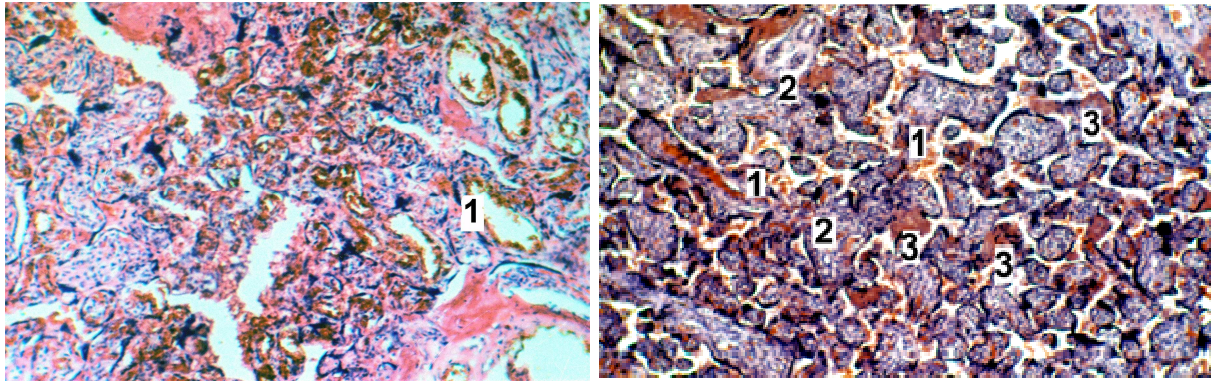


**Foto 10.** Ischämischer Infarkt (1). Mehrere

**Foto 11.** Ischämischer Pseudo- Infarkt.

Ablagerungen des Fibrinoids im intervillösen Raum (2). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 160.	Mehrere Ablagerungen des Fibrinoids (1). Der Apoptosis des Chorionepithels der TCV (2). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 320.
--	---

Die chronische Plazentainsuffizienz in der Stadie der Dekompensation (CPId),  
hypoplastische Form



**Foto 12.** Hypovaskularisation und Hypoplasie der Villus terminalis placentalis (1). Desquamose und Ablösung des Chorionepithels. Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 100.

**Foto 13.** Hypoplasie der TCV, Desquamose und Ablösung des Chorionepithels (1). Reiflich hyperplastische Mittel- Chorionzotte (Villus) (2). Mehrere Ablagerungen des Fibrinoids (3). Vergrößerung Hämatoxylin und Eosin X 160.

Diese Merkmale haben Alles, gleichzeitig mit dem disseminierten Apoptose, mit der perivillösen Ablagerung des Fibrinoids, mit der Aggregation der TVH und mit der Bildung der Plazentainfarkten kombiniert, das als Basis des zweiten morphologischen Schweregrad (II) der chronischen placentaren Hypertension der Dekompensationsphase (Tabelle 1) charakterisiert wurde.

Abschließend kann man feststellen, dass der Vergleich der morphologischen, immunhistochemischen und histometrischen Forschungsmethoden, abhängig vom Schweregrad der Präeklampsie und CFPI, zeigt, wie mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses die organometrische Plazenta-Parametern signifikant reduziert wurden.

### **3.6. Hormonelle Äquivalenten Plazentainsuffizienz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei der Frucht. Die Rolle der fötalen Katecholamin-Hormone bei der Bildung der Anpassungsprozesse**

Der statistische Vergleich der Plazentahistogrammgrößen zu der Konzentration des fötalen Hormonblutspiegels wurde durch die Gruppenverteilung (n = 94), abhängig von der Phase der CPI, wie folgt durchgeführt: Gruppe I (n = 28) mit den physiologischen Involutionsveränderungen in der Plazenta (als Normwert), Gruppe II (n=40) mit einem ganz

oder teilweise chronische Plazentainsuffizienz-Kompensation-Subkompensation (CPI k-s), Gruppe III (n = 26) mit der Plazentadekompensation (CPI k-s-d).

Der Korrelationskoeffizient (R) der Plazentahistogramm mit der Exkretion von Adrenalin und Kortisol hat im fötalen Blut gewisse Unterschiede. Bei der Frucht wurde die hohe positive Korrelation zwischen Adrenalin und RVCZ sowohl bei der CPI k-s (R = 0,97) als auch bei der CPI k-s-d (R = 0,98) bestimmt. Es wurde eine inverse statistisch signifikante Korrelation (Umkehrkorrelation) zwischen der Adrenalinkonzentration und SKF gezeigt (R = -0,67). Die Kennziffern des Adrenalin der Frucht sind folgendermassen zusammengestellt: Gruppe I (Normwert)  $27,3 \pm 1,3$  pg/ml; Gruppe II mit CPI (k-s) –  $62,5 \pm 3,1$  pg/ml (p = 0,001), Gruppe III mit CPI d –  $10,4 \pm 2,1$  pg/ml (p = 0,001).

Die Korrelation zwischen Kortisol und Plazentahistogramm hat eine andere strukturelle und funktionelle Orientierung, die durch einen hohen Zusammenhang mit der SKF in allen Phasen der CPI (R=0,82 und R=0,89) und TCV (R=0,87) gekennzeichnet ist, innerhalb die Ausgleichszulage der Plazenta erhalten. Dabei waren die Indikatoren von Kortisol der Frucht wie folgt: Gruppe I –  $95,1 \pm 2,37$  ng/ml; Gruppe II –  $145,4 \pm 8,56$  ng/ml (p=0,001), Gruppe III –  $75,4 \pm 14,5$  ng/ml (p=0,001).

Diese Ergebnisse widerspiegeln die Unterschiede in der regulierenden Wirkung vom fötalen Adrenalin und Kortisol auf den Zustand der Plazenta. Zugleich übernimmt Adrenalin die Funktion des "akuten Stress" Hormons, in Reaktion auf den Schweregrad der Blutfüllung der Kapillaren der TCV. Im Gegensatz dazu übernimmt Kortisol die Funktion des "chronischen Stress" Hormons, die formbildende Prozesse in Form von hyperplastischen Veränderungen und zusätzlichen synzytiokapillaren Membranen der TVH fördern.

Diese strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Plazenta haben sich mit den kardiodynamischen Indikatoren der Frucht (von den Ergebnissen HRV-Analyse) korreliert. Pathogene Varianten von CPI sind, einschließlich der Phase der Dekompensation, gekennzeichnet durch eine hohe Funktionsanschluss aller spektralen Parameter der fötalen HRV mit der SKF (mit LF- sympathischen Komponente R=0,91, mit HF-parasympathischen Komponente R=0,96). Andere Komponenten des Plazentahistogramms (TCV und RVCZ) wurden auch mit den Indikatoren der HRV korreliert, aber nur innerhalb der kompensierten und subkompensierten Phasen der chronischen Plazentainsuffizienz und ergaben eine stärkere Korrelation zwischen Indikatoren der TCV und LF-sympathischen Komponente (R=0,84) und mittlere Stärke Korrelation zwischen der RVSC und HF-parasympathischen Komponente (R = 0,73).

Abschließend kann man feststellen, dass die Ergebnisse einer direkten funktionalen Verbindung zwischen dem fötalen Herz, der Nebennierenfunktion und strukturelle Merkmale der Plazenta für den kardioplazentaren Kreislauf entsprochen haben, jede der Komponenten im Einklang, die in den Anpassungsreaktionen der chronischem Plazentainsuffizienz gleichermaßen beteiligt sind, hat sich in der Säuglingsperiode als Kardiomyopathie und/oder chronische (transitorische) Nebennierenrindeninsuffizienz manifestiert.

### 3.7. Der Teilnehmer der Plazenta an der Steroidogenese der Gravidität

Die Untersuchung der Exkretion der Steroidhormone in Kombination mit dem Plazentahistogramm erklärt die Gruppenverteilung (n=94), abhängig von den Phasen der CPI: Gruppe I (n=28) bei den physiologischen Involutionsveränderungen in der Plazenta (Norm); Gruppe II (n=30) bei der CPI k; Gruppe III (n=22) bei der CPIs; Gruppe IV (n= 14) bei der CPI d. Die Untersuchung der Dynamik von Steroidhormonen der Mutter ergab die Gesetzmäßigkeit der Pathologieentwicklung (Tabelle 2).

Tabelle 2

Indikatoren der mütterlichen und fötalen Steroidhormone bei der physiologischen Plazentainvolution und chronischen Plazentainsuffizienz

Indikatoren der Hormone	Beobachtungsgruppen, MW±σ			
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Progesteron, ng/ml	450,3±22,1	500,1±20,3	450,5±18,2	330,5±16*
E <sub>2</sub> , pg/ml	16,1±0,8	23,8±1,4*	31,1±2,4*	3,7±0,2*
Kortisol der Mutter, ng/ml	360,7±21,5	695,8±43*	1003,4±17*	235,1±52,8*
Fötale Kortisol, ng/ml	95,2±6,3	145,4±8,5*	210,3±11,4*	75,4±14,5*

p\* < 0,05. Bezeichnungen: Gruppe I – ohne Plazentainsuffizienz (Vergleichsgruppe n=28); Gruppe II – mit chronischer Plazentainsuffizienz, Kompensationsphase (CPIk – 30); Gruppe III – mit chronischer Plazentainsuffizienz, Subkompensationsphase (CPIs – 22); Gruppe IV – mit chronischer Plazentainsuffizienz, Dekompensationsphase (CPI d – 14).

Für Kortisol und E<sub>2</sub> wurde die typengleiche Dynamik der Konzentration kennzeichnend, indem die Entwicklung der chronischen Plazentainsuffizienz durch Erhöhung den Hormonspiegel begleitet, bis sie einen Höhepunkt in der CPIs- Phase und danach eine spätere kritische Senkung in der CPI-Dekompensationsphase erreicht (p <0,05). Darüber hinaus waren die maximalen Konzentrationsschwankungen aktuell für mütterliches Kortisol, und im geringsten Fall der E<sub>2</sub> und des fötalen Kortisol. Die Konzentration des Kortisol im

Blut von Schwangeren war oft viel höher, als der Inhalt des gleichen Hormons im Blut von Neugeborenen wegen der Unreife der fötalen Nebenniere.

Die Progesterons-Konzentration hatte keine statistisch signifikanten Veränderungen in CPIs, aber in der CPI<sub>d</sub> wurde eine Reduzierung dieses Hormons diagnostiziert ( $p < 0,05$ ).

Die Hauptrolle des Progesteron in biochemischen Mechanismen der Steroidogenese begründet die Grundlage für eine vergleichende Auswertung der Korrelationen und Regressionsabweichungen der Progesterons Derivate – mütterlich und fötale Kortisol, E<sub>2</sub> in den geltenden Werten von Schwankungen der Steroidhormonen bei CPI. Dabei wurde die höchste Korrelation und Regression der mütterlichen Progesteron und E<sub>2</sub> ( $R=0,81$ ;  $F=0,19$ ) bestimmt. Indikatoren des Progesteron und Kortisol waren auf der Ebene der Durchschnittswerte ( $R=0,62$ ;  $F=0,38$  für die Mutter und  $R=0,56$ ,  $F=0,44$  für die Frucht).

Die durchgeführte Analyse hat hormonelle und morphologische Äquivalente der CPI in den Anpassungsreaktionen der Steroidogenese der Gravidität objektiv widerspiegelt. Die relative Stabilität des Ausgangsniveaus des Progesterons in der Kompensationsphase der chronischen placentaren Hypertension, anschließenden allmählichen Senkung von Progesteron begründet die oben genannten Informationen, dass Progesteron die Hauptrolle in der Biosynthese der Östrogen und Kortikosteroide spielt. In der progressiven CPI ist anzumerken, dass das Progesteron das Hochverhältnis zu RVCZ ( $R = 0,87$ ) hat. Deswegen fehlt bei der Schwangerschaft mit CPI eine Möglichkeit, eine signifikante Zunahme in der Synthese des Progesterons zu haben, um die ausreichende Versorgung der steroid-aktivierten Funktion der Nebennierenrinde und der Plazenta zu haben.

Der maximale Anteil von der SKV gehört zur CPI<sub>k</sub>-Phase ( $3,77 \pm 0,11\%$ ,  $p < 0,05$ ), dass zur Durchführung der Atemfunktion der Plazenta, Frucht und zur Synthese von Östrogen in lokalen Bereichen der TCV beiträgt. Es hat eine hohe Korrelation der SKF mit E<sub>2</sub> ( $R = 0,85$ ) und auch mit dem fötalen Kortisol ( $R = 0,82$ ) bestanden. Indikatoren vom mütterlichen Kortisol haben eine hohe direkte Korrelation mit der RVCZ ( $R = 0,99$ ) und auch eine inverse Korrelation mit der SKF ( $R = -0,88$ ) gezeigt, was als Teilnahme des Kortisol in Bildungsprozessen der Form der Hyperplasie der TCV, zur Sicherstellung der fötalen Plazentadurchblutung, zu begründen ist.

Die Ergebnisse dieses Teiles der Studie haben gezeigt, dass eine Kombination von morphologischen Zeichen der CPI mit Hormonmangel bei der Dekompensation der CPI gesetzmäßige Ergebnisse sind, da sie, erstens: einen steigenden Mangel am Basishormon Progesteron, zweitens: hypoxische Störungen an den androgenen Strukturen der fötalen

Nebennierenrinde, und drittens: einen unvollständigen Metabolismus der Östrogenzonen des Chorionsynzytium haben. Eine wesentliche Voraussetzung für eine nachhaltige gravidarische Homöostase ist folglich, eine systematische Synthese von Steroidhormonen in der Plazenta und in der Nebennierenrinden der Mutter und Frucht durchzuführen.

### 3.8. Strukturelle und funktionelle Merkmale der Plazenta als provisorisches Organ der Frucht

In den oben genannten Gruppen mit CPI variiert die Intensität der Sekretion der plazentalen Hormone. Die quantitativen Indikatoren von Hormonen im mütterlichen Serum in verschiedenen Stadien der CPI sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Indikatoren der Exkretion der plazentalen Hormone des mütterlichen Serums bei der physiologischen Plazentainvolution und chronischen Plazentainsuffizienz

Indikatoren der Hormone	Beobachtungsgruppen, MW $\pm\sigma$			
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
humanes Choriongonadotropin, mIU/ml (hCG)	13,5 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,2*	7,6 $\pm$ 0,4*	15,1 $\pm$ 0,9*
humanes Plazentalaktogen, mg/ml	7,9 $\pm$ 0,4	11,4 $\pm$ 0,7*	9,8 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,2*

p\* < 0,05. Bezeichnungen: Gruppe I – ohne chronische Plazentainsuffizienz (Vergleichsgruppe n=28); Gruppe II – mit chronischer Plazentainsuffizienz, Kompensationsphase (CPIk – 30); Gruppe III – mit chronischer Plazentainsuffizienz, subkompensationsphase (CPIs – 22); Gruppe IV – mit chronischer Plazentainsuffizienz, Dekompensationsphase (CPI d – 14).

Nach Maßgabe der Realisierung der kompensatorischen Reserven der Plazenta bei der physiologischen involutiven Plazentaveränderungen und der Entwicklung der Anzeichen CPI wurde eine Niveauabnahme des Plazentalaktogens von 11,4 $\pm$ 0,7 bis 2,7 $\pm$ 0,2 mg /ml (mit einem Normbereich von 7,9  $\pm$  0,4 mg /ml, p <0,05) und einer entsprechenden Erhöhung der hCG-Konzentration von 4,4  $\pm$  0,2 bis 15,1  $\pm$  0,9 mIU / ml (mit einem Normbereich von 13,5 $\pm$ 0,6 mIU/ml, p <0,05) festgestellt.

Die Schwankungen des hCG und Plazentalaktogens haben signifikante inverse Korrelation mit den Stadien der CPI (R = -0,89), wodurch ihr Wettbewerbsverhältnis auf das Niveau eines Enzym-synthetische Mechanismen und gemeinsame Rezeptorfeld bedingt wurde.

Die Korrelationsergebnisse (R) zwischen den morphologischen Zeichen der CPI, Exkretion der steroido- und proteinplazentalen Hormone zeigen an, dass die spezifische

Dichte der TCV mit den mütterlichen Hormonen nicht zuverlässig ist, aber gleichzeitig wurde eine direkte, starke, statistisch signifikante Korrelation zwischen der RVCZ und Progesteron ( $R = 0,87$ ), auch eine Korrelation zwischen der SKF und E2 ( $R = 0,85$ ) und zumindest eine Korrelation zwischen der SKF und Progesteron ( $R = 0,45$ ) festgestellt.

Parallel dazu sticht die strukturelle Unabhängigkeit von hCG heraus, da die Korrelation zwischen Plazentahistogramms-Parametern entweder vollständig fehlt (im Verhältnis zur TCV Koeffizienten  $R = 0,09$  und zur SKF Koeffizient  $R = -0,01$ ), oder eine inverse starke Richtung unterscheidet (bezüglich PVCN Koeffizienten  $R = -0,75$ ). Gleichzeitig gibt es eine starke positive Korrelation zwischen der Höhe der Blutversorgung TCV und des Plazentalaktogens ( $R = 0,80$ ).

Abschließend kann man feststellen, dass zwischen den Indikatoren der strukturbildenden Prozesse in der Plazenta und des hCG mit Progesteron-Spiegel, die im extravillösen Plazentatrophoblast und im parietalen Trophoblast der Fruchtteil der Plazenta produziert wurden, keine Beziehung bzw. Korrelation besteht. Bei der CPI wurde der paraplastaren Kreis zwischen dem fötalen und mütterlichen Stoffwechsel, für die Besserung der Adaptationsausstattung, aktiviert.

### **3.9. Prognostizierungswert der regulatorischen und adaptiven Prozesse im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der CPI**

Indikatoren, die die strukturellen und funktionellen Anomalitäten bei Komplikationen der Schwangerschaft (die chronische Plazentainsuffizienz und die fötale Herzkreislaufinsuffizienz) zur Vorhersage erlauben, haben sowohl zeitliche als auch spektrale Parameter der Herzfrequenzregelung. Die einzeln vorgenommenen fötalen Regressionsparameter waren viel höher ( $R^2=0,416$ ,  $p=0,001$ ), als die mütterlichen Regressionsparameter ( $R^2= 0,279$ ,  $p = 0,001$ ). Die Kombination der genannten mütterlichen und fötalen Parameter hat wesentlich die Information des Modells ergänzt ( $R^2 = 0,545$ ,  $p = 0,001$ ). Andererseits, die Ausnutzung der hormonellen Parameter könnte die Schwangerschaft mit der CPI identifizieren ( $R^2= 0,134$ ,  $p = 0,001$ ), und den Schweregrad der Stadien der chronischen fetoplazentaren Insuffizienz feststellen. Jedoch hat nur die Kombination aller Parameter die geburtshilflichen und perinatalen Komplikationen am besten prognostiziert ( $R^2= 0,714$ ,  $p = 0,001$ ).

Der diagnostische Wert der mütterlichen und fötalen HRV besteht aus: Sensitivität bei der Mutter – 63%, bei der Frucht – 50%; Spezifität bei der Mutter – 85%, bei der Frucht – 88%; dem positiven Vorhersagewert der Mutter - 92%, der Frucht – 91%; dem negativen

Vorhersagewert der Mutter - 47%, der Frucht – 40%; Likelihood-Ratio-Test für ein positives Ergebnis bei der Mutter – 4,2, der Frucht – 4,1.

### **3.10. Therapeutisch-prophylaktische Maßnahmen, die auf Grundlage des Zustandes der Regulierungs- und Adaptivprozesse der Mutter und Frucht bei den Schwangerschaftskomplikationen, differenziert geschrieben wurden**

Für die normale Entwicklung und Ablauf der Schwangerschaft ist es notwendig, die strukturelle und funktionelle Wechselwirkung zwischen der Frucht und der Plazenta zu vervollständigen, gefolgt von der Wechselwirkung, die von einer einzelnen Hemozirkulation durchgeführt wird, d.h. fetoplazentarer Kreislauf. Ein wesentliches Merkmal des Systems ist die absolute Abhängigkeit der Plazenta auf der einen Seite durch die steigenden Bedürfnisse der sich entwickelnden Frucht, und andererseits – von der Anfangskapazität und den Funktionsreserven des Körpers der Mutter. Diese pathogenetischen Basen CFPI führen zu einem unzureichenden Niveau des utero-plazentaren Kreislaufes während der Entwicklung des Syndroms "plazentare Herzkrankheit", und sind die ausgleichs-adaptiven Reaktionen in der Frucht.

Bestimmende Varianten der integrierten Bewertung von Arten der Herzfrequenzregelung der Mutter und der Frucht wurden als Basis des differenzierten Ansatzes zur Korrektur und weitere Taktik bei der komplizierten Schwangerschaft gelagert.

Variante I. Der normadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Haltung eines stabilen Niveaus der regulatorischen und metabolischen Prozesse des Mutter-Plazenta-Frucht-Systems. Keine Korrektur wurde durchgeführt.

Variante II. Der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der normadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Das Halten eines stabilen Niveaus der Regulationsmechanismen bei der Mutter und der adaptions-kompensatorischen Phasen der Plazenta. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet.

Variante III. Der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der normadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Beseitigung der metabolischen Störungen im Mutter-Plazenta-Frucht-System. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet.

Variante IV. Das regulatorische Symptom der "energetische Falte" bei der Mutter und der normadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Umleitung des Systems in einen stabilen hyperadaptiven Zustand, die Hebung vom Niveau der Anpassungsprozesse, indem der Wert der Herzfrequenzregulation der Mutter verstärkt wurde, um metabolische Störungen auszurotten. Bei keinerlei Effekten der therapeutischen Massnahmen wurden Indikationen zur akuten operativen Entbindung festgestellt.

Variante V. Der normadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Beseitigung der neuroendokrinen Dysfunktion beim Mutter-Plazenta-Frucht-System, das Halten eines stabilen Niveaus von regulatorischen und metabolischen Mechanismen bei der Mutter, die Unterstützung der Anpassungsreaktionen der Frucht und adaptations-kompensatorische Phasen der Plazenta. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet.

Variante VI. Der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Beseitigung der neuroendokrinen Dysfunktion beim Mutter-Plazenta-Frucht-System, die Lockerung der Herzfrequenzregulation bei der Mutter, das Halten der Anpassungsreaktionen der Frucht und die adaptations-kompensatorische Phasen der Plazenta. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet.

Variante VII. Der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Beseitigung der neuroendokrinen Dysfunktion beim Mutter-Plazenta-Frucht-System, die Verstärkung der Regulation der Herzfrequenz bei der Mutter, das Halten der Anpassungsreaktionen der Frucht und die adaptations-kompensatorischen Phasen der Plazenta, die Verbesserung des Zellstoffwechsels. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet.

Variante VIII. Das regulatorische Symptom der "energetische Falte" bei der Mutter und der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Umleitung des Systems in einen stabilen hyperadaptiven Zustand, das Halten der Anpassungsreaktionen der Frucht und die adaptations-kompensatorische Phasen der Plazenta, die Verbesserung des Zellstoffwechsels. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet. Bei keinerlei Effekten der therapeutischen Maßnahmen wurden Indikationen zur akuten operativen Entbindung festgestellt.

Variante IX. Der normadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Das Halten eines stabilen Niveaus der Regulationsmechanismen bei der Mutter, die Verbesserung der Anpassungsprozesse bei der Frucht, die Verbesserung des Zellstoffwechsels in der Plazenta. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet.

Variante X. Der hyperadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Beseitigung der neuroendokrinen Dysfunktion beim Mutter-Plazenta-Frucht-System, die Lockerung der Regulation der Herzfrequenz bei der Mutter, die Verbesserung der Anpassungsreaktionen der Frucht und die adaptions-kompensatorischen Phasen der Plazenta, die Verbesserung des Zellstoffwechsels. Die Schwangerschaft wurde weiter beobachtet (unter der HRV-Untersuchung).

Variante XI. Der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Mutter und der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Beseitigung der neuroendokrinen Dysfunktion beim Mutter-Plazenta-Frucht-System, die Verstärkung der Regulation der Herzfrequenz bei der Mutter, Frucht und die Verbesserung der adaptions-kompensatorischen Plazentareaktionen, die Verbesserung des Zellstoffwechsels. Die Schwangerschaft wurde entweder weiter beobachtet (unter der HRV-Untersuchung), oder Indikationen zur akuten operativen Entbindung festgestellt.

Variante XII. Das regulatorische Symptom der "energetische Falte" bei der Mutter und der hypoadaptive regulatorische Ausgangszustand bei der Frucht. Korrekturprogramm: Die Umleitung des Systems in einen stabilen hyperadaptiven regulatorischen Zustand, das Halten des Niveaus der adaptions-kompensatorischen Phasen der Plazenta, die Verbesserung des Zellstoffwechsels. Die Indikationen zur akuten operativen Entbindung wurden festgestellt.

Für die Ergebnisbewertung der Prognose-, Präventions-, Korrektursysteme der Schwangerschaftskomplikationen (bei der Präeklampsie und CFPI) wurde auf der Basis von regulatorischen und adaptiven Prozessen im Mutter-Plazenta-Frucht-System eine vergleichende Analyse der Verlauf der Schwangerschaft, Geburt Ergebnisse in Gruppe III (Verlaufsbeobachtungsgruppe – mit der Korrektur unter Berücksichtigung des Zustandes der Regulierungs- und adaptiven Prozessen) und in Gruppe IV (Kontrollgruppe – mit dem Korrekturerfolg nach dem allgemeinen Behandlungsschema) durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurde  $p^{\#} < 0,05$  präsentiert.

Die Analyse vom Entbindungsverhältnis auf den Entbindungstermin in den Gruppen III und IV hat gezeigt, dass die Spontantermingeburten in der Gruppe III öfter – 111 (74,0%) als in der Gruppe IV – 24 (48,0%,  $p^{\#} = 0,008$ ) waren. Die Frühgeburten waren in der Gruppe III in 37 (24,7%) Fällen im Vergleich zur Gruppe IV – 25 (50,0%,  $p^{\#} = 0,001$ ). Früher vorzeitiger Blasensprung war in der Gruppe III zwei Mal weniger – 8 (5,3%), als in der Gruppe IV – 12 (24,0%,  $p^{\#} = 0,002$ ). Inkoordination der Wehentätigkeit in der Gruppe III war weniger – 4 (2,6%) als in der Gruppe IV – 6 (12,0%,  $p^{\#} = 0,002$ ).

Die Entbindung mit Kaiserschnitt war in der Gruppe III – 51 (34,4%) Fälle, in der Gruppe IV – 15 (30,0%,  $p^{\#} = 0,603$ ) Fälle. Trotz der Validitätslosigkeit in der Indikationsstruktur haben bei den Frauen in der Gruppe III Störungen wie die Progression der schweren Präeklampsie und der CFPI-Dekompensation dominiert, während bei den Frauen von der Gruppe IV es der mittelschwere bzw. schwere Grad der Präeklampsie waren.

Das Ergebnis der verlegenden fötalen Hypoxie waren Herz-Kreislauf-Störungen, die in der perinatalen Periode entstanden sind, und waren in der Gruppe III in weniger Fällen - 16 (10,6%), als in der Gruppe IV - 30 (60,0%,  $p^{\#} = 0,001$ ) Fällen verbreitet. Das Syndrom der fötalen Kommunikationspersistenz ist in der Gruppe III in 12 (8,0%) Fällen, in der Gruppe IV in 21 (42,0%,  $p^{\#} = 0,001$ ) Fällen aufgetreten. Eine andere Manifestation von Störungen war die vergängliche Myokarddysfunktion, aufgetreten in der Gruppe III bei 4 (2,7%) Fällen und in der Gruppe IV bei 9 (18,0%) Fällen der Neugeborenen ( $p^{\#} = 0,001$ ).

Die Häufigkeit der zerebralen Störungen bei Neugeborenen auf der Hintergrundkorrektur während der Schwangerschaft wurde von 74,0% auf 29,3% ( $p^{\#} = 0,001$ ) der Fälle gesenkt. In diesem Fall wurde das Syndrom der Störungen der neuro-reflektorischen Erregbarkeit weniger häufig in der Gruppe III – 37 (24,6%) Fälle als in der Gruppe IV – 25 (50,0%,  $p^{\#} = 0,049$ ) Fälle diagnostiziert. Das Syndrom der viszeral-vegetativen Störungen wurde seltener in der Gruppe III – 4 (2,6%) Fälle, im Gegensatz zu Gruppe IV – 9 (18,0%,  $p^{\#} = 0,001$ ) Fälle beobachtet. Das Syndrom des intrakraniellen Hochdruck-Hydrozephalus wurde seltener in der Gruppe III – 3 (2,0%) Fälle, als in der Gruppe IV – 3 (8,0%,  $p^{\#} = 0,001$ ) Fälle diagnostiziert. Eine andere Pathologie bei Neugeborenen war die Veränderung im Muskeltonus, die seltener in der Gruppe III – 13 (8,6%) Fälle, als in der Gruppe IV – 25 (50,0%,  $p^{\#} = 0,001$ ) Fälle erkannt wurden.

Die Progression der Plazentainsuffizienz wurde durch perinatale endokrine Störungen in Form von transitorischen Nebennierenrindeninsuffizienz verursacht, die in der Gruppe III in 63 (42,0%) Fällen und in der Gruppe IV in 25 (50,0%,  $p^{\#} = 0,325$ ) Fällen auftraten.

Festgestellt wurde das Syndrom der Entwicklungshemmung der Frucht im Stadium II in der Gruppe III in 40 (37,4%) Fällen, in der Gruppe IV in 13 (38,2%,  $p^{\#}=0,919$ ) Fällen; das Syndrom der Entwicklungshemmung der Frucht im Stadium III war in der Gruppe III in 38 (35,5%) Fällen und in der Gruppe IV in 2 (5,9%,  $p^{\#}=0,001$ ) Fällen.

Akutes respiratorisches Distress-Syndrom bei den Neugeborenen wurde stark reduziert in Gruppe III – 12 (8,0%) Fälle, als in der Gruppe IV – 9 (18,0%,  $p^{\#}=0,047$ ) Fälle diagnostiziert. Anzeichen für eine intrauterine Infektion bei Neugeborenen wurde in der Gruppe III in 31 (62,0%), in der Gruppe IV – 17 (11,3%,  $p^{\#}<0,001$ ) diagnostiziert. Die Erkrankung wird durch eine Infektion der Plazenta begleitet.

In der gesamten Entwicklung des Prognosesystems und der sekundären Prävention der Schwangerschaftskomplikationen wurde die perinatale Mortalitätslosigkeit beeinflusst. Die Reduktion der perinatalen Morbidität, die von 960 ‰ bis 480 ‰ gesenkt wurde, wurde als Ergebnis von Tätigkeiten auf der Grundlage der Vorhersage erreicht.

In der weiteren Behandlung wurden die Kinder auf die Pathologieabteilung für Neugeborene und auf die pädiatrische neuropsychiatrische Abteilung von der Gruppe III - 88 (58,6%) Fälle, und von der Gruppe IV alle Neugeborenen ( $p^{\#}<0,001$ ) mit folgender Pathologie verlegt: Acute respiratory distress syndrom; Kardio-vaskuläre Störungen, aus der perinatalen Periode stammend; zerebrale Veränderungen und die Störungen des Muskeltonus auf Grund der chronischen (transienten) Nebennierenrindeninsuffizienz.

Der Gesundheitszustand der Säuglinge am Ende des ersten Lebensjahres, deren Mütter während der Schwangerschaft, auf Grund der HRV-Untersuchung behandelt wurden (inklusive perinatale Behandlung), war deutlich besser, als bei den Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft keine HRV-Untersuchung bekommen haben. Das war die Gesamtmorbiditätssenkung um 20%; die Gruppe mit chronischen Erkrankungen (Die Gruppe des dritten Schweregrad der Gesundheit) – 2 (2,7%) im Vergleich zur Kontrollgruppe – 3 (13,6%,  $p^{\#}=0,045$ ). Im dritten Lebensjahr wurden in der dritten Gesundheitsgruppe nur 1,3% Kinder beobachtet, zum Unterschied der Kontrollgruppe - 6 (27,3%,  $p^{\#}=0,001$ ); jedes vierte Kind aus der Gruppe der behandelten Mütter während der Schwangerschaft (Gruppe III) war gesund - 19 (25,3%,  $p^{\#}=0,009$ ). In der zweiten-b Gesundheitsgruppe, die durch die Beeinflussung der fötalen Hypoxie gebildet wurde, wurden 6 (8,0%) Kinder beobachtet, im Vergleich zur Kontrollgruppe – 11 (50,0%,  $p^{\#}=0,001$ ). Die Hauptgruppe der Krankenfürsorge der behandelten Mütter während der Schwangerschaft war die zweite-A Gruppe, mit den bestehenden Risikofaktoren in der Schwangerschaft und in der Geburt mit einer

Komplikation, in der 49 (65,3%) Kinder waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe – 5 (22,7%,  $p^{\#}= 0,006$ ).

Abschließend kann man feststellen, dass Werte der regulatorischen kardiodynamischen Prozesse bei der Mutter und der Frucht und das Niveau der Katecholamine und Steroidhormone die Prognose von Entwicklungsstadien Adaptive-kompensatorische Mechanismen im Mutter-Plazenta-Frucht-System bei der CPI bestimmen. Differenzierte krankheitsentstehende therapeutische Maßnahmen bieten eine Senkung der geburtshilflichen und perinatalen Komplikationen.

#### **4. Schlussfolgerungen**

1. Bei der physiologischen Schwangerschaft (läuft ohne Komplikationen ab) bestimmt das regulatorische Gleichgewicht zwischen sympathischen und parasympathischen Komponenten der Herzfrequenzregulation in 86,6% Fällen bei der Mutter und in 90,4% - bei der Frucht. Bei der Präeklampsie ist die Aktivität der sympathischen Regulationskomponente der mütterlichen Herzfrequenz auf 43,8% (im Vergleich zu komplikationslosen Gruppen – 11,1%) und fötale auf 30,9% (im Vergleich zu komplikationslosen Gruppen – 7,4%) bei der Umsetzung der Anpassungsreaktionen des kardiovaskulären Systems in allen Stadien der chronischen Plazentainsuffizienz signifikant erhöht. Bei der fetoplazentaren Insuffizienz wurde die Aktivität der parasympathischen Regulationskomponente der mütterlichen Herzfrequenz auf 49,4% (im Vergleich zu komplikationslosen Gruppen – 2,3%) und fötalen auf 30,6% (im Vergleich zu komplikationslosen Gruppen – 2,2%) bei der Umsetzung der Anpassungsreaktionen des kardiovaskulären Systems nur in den Kompensation-Subkompensationsstadien der chronischen Plazentainsuffizienz signifikant erhöht.

2. Die plazentare Hämodynamik verwirklicht sich wegen der Veränderung der Vaskularisationskapazität von Chorionzotten (ein Anstieg von  $8,9 \pm 0,4\%$  bei der physiologischen Schwangerschaft bis  $14,3 \pm 0,7\%$  bei der Plazentainsuffizienz) und wegen der Bildung der nachträglichen synzytio-kapillaren Membrane (von  $1,8 \pm 0,4\%$  bis  $4,3 \pm 0,1\%$ ). Die Erschöpfung der adaptions-kompensatorischen Plazentareserven erscheint durch die Aggregation der Chorionzotte (von  $44,4 \pm 1,7\%$  bis  $74,9 \pm 3,3\%$ ), durch die steigende Plazentaischämie (die Senkung der Gefäßmenge von  $8,9 \pm 0,4\%$  bis  $3,2 \pm 0,2\%$ ), durch dystrophische Störungen des chorionalen Synzytiums und der apoptotischen Aktivität, die durch die Antikörper CD-95 bestimmt wurden. Mit diesen Kriterien wurden die

Unterschiede zwischen der reversiblen und irreversiblen Unterdrückung der Mikrozirkulation beim fetoplazentarischem System festgestellt.

3. Die objektiven Kriterien der formbildenden Prozesse und der Schweregrad der funktionellen Belastung der Chorionzotte bei den unterschiedlichen Stadien der Plazentainsuffizienz stellen sich folgendermassen vor: Der Adrenalin-Spiegel bestimmt die Vaskularisation der Chorionzotte ( $R=0,97$ ) mit der Erhöhung der Maximalkonzentration von 27,3 pg/ml (bei der physiologischen Schwangerschaft) bis 62,5 pg/ml bei der Kompensation der chronischen Plazentainsuffizienz und auch noch den Kortisol-Spiegel, der das villöse Synzytiumknötchen ( $R=0,82$ ) mit dem Konzentrationgipfel von 95,1 ng/ml (bei der physiologischen Schwangerschaft) bis 210,3 ng/ml bei der Subkompensation der chronischen Plazentainsuffizienz und mit der Senkung bis 75,4 ng/ml in der Dekompensation der Plazentainsuffizienz, bestimmt. Die gesamten Veränderungen erscheinen in 42,0% Fällen als chronische (transiente) Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, was darauf hinweist, dass die direkte Beteiligung der Nebennieren der Frucht in der Entwicklung von adaptations-kompensatorischen Plazentastadien stattfindet.

4. Die chronische Plazentainsuffizienz zieht die Senkungsexkretion von Progesteron (von 500 bis 330 ng/ml), mütterlichem Kortisol (von 695 bis 235 ng/ml), fötalem Kortisol (von 145 bis 75 ng/ml), Östradiol (von 23,0 bis 3,7 pg/ml) nach sich, indem durch den zunehmenden Mangel des Progesteron, die hypoxische Schädigung der Androgenstrukturen der fötalen Zone der Nebennierenrinde und der metabolischen Mangel der Östrogenzonen der Chorionsyncytium entsteht. Die chronische Plazentainsuffizienzfortschreitung findet sich in der fötalen Wachstumsretardierung im Grad II bei 37,4%, dem Grad III bei den 35,5%.

5. Anpassungsreaktionen der Fetoplazentarsystem und kardiovaskulären Störungen der Frucht wurden mit der Validität der kardiodynamischen Prozesse ( $R^2=0,545$ ), Exkretion der Progesteron, Kortisol und Östradiol ( $R^2=0,714$ ) prognostiziert.

6. Therapeutische Maßnahmen, die unterschiedlich bei der Präeklampsie und Plazentainsuffizienz verordnet wurden, erlauben die perinatale Mortalität zu nivellieren. Die Senkung der perinatalen Morbidität von 960 ‰ bis 480 ‰ ist das Ergebnis von Maßnahmen, die auf der Grundlage der Vorhersage vorgenommen wurden.

7. Der Gesundheitszustand der Säuglinge am Ende des ersten Lebensjahres, deren Mütter während der Schwangerschaft, auf Grund der HRV-Untersuchung (in der Gruppe III) behandelt wurden (inklusive perinatale Behandlung), war deutlich besser, als bei den Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft keine HRV-Untersuchung sondern eine

allgemeine Behandlung bekommen haben (in der Gruppe IV): in der Gruppe III war die Gesamtmorbidität um 20% gesenkt. Zum dritten Lebensjahr war jedes vierte Kind in der Gruppe III gesund (25,3%); andere Kinder dieser Gruppe hatten geringere Morbidität und wurden in der zweiten-A (65,3%) und zweiten-B (8,0%) Gesundheitsgruppe beobachtet.

## **5. Praktische Empfehlungen**

1. Für die Detaillierung des Schwangerschaftsverlaufs, und der rechtzeitigen Diagnosestellung einer chronischen fetoplazentaren Insuffizienz ab der 28. Woche, sollte die Analyse der Variabilität der Herzfrequenz (einschließlich PC-Analyse-Software der Herzfrequenzvariabilität) für schwangere Frauen und ihren Früchten, mit der Bestimmung der spektralen Wellenleistungsdichte der mütterlichen und fötalen Herzfrequenz und der Freisetzung der Regelungskomponenten, wie sehr niedriger Frequenz (VLF), niedriger Frequenz (LF) und Hochfrequenz (HF), Spannungsindex der Regulierungssysteme, durchgeführt werden. Außerdem, es ist notwendig die Kortisol- und Adrenalin-Konzentration bei der Mutter zu bestimmen.

2. Für die Untersuchung bei der Schwangerschaft in III Trimester mit der Präeklampsie und fetoplazentaren Insuffizienz ist es notwendig, eine Bestimmung von Progesteron, Östradiol und Kortisol bei Frauen als pathognomonische biochemischen Markern der Plazentainsuffizienz, einschließlich einer Dekompensationsphase, und auch die Bestimmung von Kortisol und Adrenalin, als Prädiktor der fötalen kardiovaskulären Erkrankungen und der vorübergehenden (transienten) Nebennierenrindeninsuffizienz bei den Neugeborenen festzustellen.

3. Der erste Schritt bei der Korrektur von Präeklampsie und fetoplazentare Insuffizienz sollte die pathogenetische Therapie der Plazentainsuffizienz sein, im Hinblick auf das entwickelte System der Prognose und sekundären Prävention von Schwangerschaftskomplikationen. Diese klinischen und pathogenetischen Eigenschaften von regulatorischen und adaptiven Prozessen erfordern ein differenziertes Vorgehen und medikamentöse Therapie.

4. Im Fall der ineffektiven Therapiedurchführung oder der Erhaltung der pathologischen Kombinationen der Regulationsmechanismen der mütterlichen und fötalen Herzfrequenz (HRV) während der Kontrolluntersuchung, ist die Frage der vorzeitigen Entbindung im Interesse der Mutter und Frucht zweckmäßig zu lösen. Bei

Schwangerschaftskomplikationen musste die Indikationserweiterung für die dynamische Beobachtung der Hämodynamik-Regulation bei Mutter und Frucht während der Behandlung gegeben werden.

5. Bei der Geburt ist es zweckmäßig, dass die Prävention und rechtzeitige Behandlung der Plazentainsuffizienz und der kardiovaskulären Störungen bei der Frucht, Wehendystokie, mit Fortschreiten der Präeklampsie, die auf Grund der Störungen der Herzfrequenzvariabilität der Mutter und Frucht festgestellt wurde, die Indikationen für die operative Entbindung zu erweitern.

6. In der frühen Neugeborenenperiode ist die Möglichkeit der rechtzeitigen Korrektur der kardiovaskulären Störungen der Perinatalperiode, der zerebralen Pathologie und der Muskeltonusstörungen, des akuten respiratorischen Distress-Syndroms, des Aspirationsyndroms, der chronischen (transienten) Nebenniereninsuffizienz der Neugeborenen vorzusehen.

7. Für die Vorhersage des Risikos der kardiovaskulären Störungen bei Kindern von Müttern mit Präeklampsie oder fetoplazentaren Insuffizienz der Pädiater ist es zweckmäßig, dass das Auswertungsprogramm der Werte der Hämodynamik-Regulation für den individuellen Auswahlalgorithmus der Neugeborenen Referenz verwendet wird.

8. Kinder, die von Müttern mit Präeklampsie oder fetoplazentaren Insuffizienz geboren wurden, bedürfen einer sorgfältigen ärztlichen Überwachung in den Gruppen des hohen perinatalen Morbiditätsrisiko und der anschließenden Entwicklung der kardiovaskulären und zerebralen Veränderungen und der Störungen der Konstitutionstypen.

## 6. Literaturverzeichnis

<http://www.dissercat.com/content/regulyatornye-i-adaptatsionnye-protsessy-v-sistemat-platsenta-plod-vozmozhnosti-prognozir>

1. Ailamazjan EK, Mozgovaja EV, Arganova ON. Die medikamentöse Therapie und Prävention der Präeklampsie: Leitlinien. Sankt-Petersburg; 2008. 40 Seiten.
2. Ailamazyan EK. Die Frucht ist als Patient, von der Diagnose zur fötalen Operation. Journal. Gynäkologie und Geburtshilfe, 2007;L7: 8-9.
3. Akselrod S, Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: basic studies. In: Heart Rate Variability. NY: Futura, 1995. P. 147–164.
4. Alfirevic Z, Mousa H.A, Martlew V. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. Obstet. Gynecol, 2001; 97(5):753-759.
5. Astachov AA, Astachov Alex. A (jung). Konzept der Regulation der Blutzirkulation für Anästhesisten und Notfallmediziner. Materialien des IV internationalen Symposiums "Wichtige Aspekte der Rhythmen im menschlichen Körper. Lehrseminar". Novokusnezsk, 2005. S. 224-230.
6. Baevskii RM, Pascenco AV, Pound II. Die langsame Herzfrequenzvariabilität unter den Bedingungen des verlängerten Fluges. Materialien des IV internationalen Symposiums "Wichtige Aspekte der Rhythmen im menschlichen Körper. Lehrseminar". Novokusnezsk, 2005. S. 30-35.
7. Baevskii RM, Ivanov GG. Herzfrequenzvariabilität: die theoretischen Aspekte und klinischen Anwendungen. Moskau, 2000. 78 S.
8. Bales AC, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. CD-ROM, UpTo Date, 2000.
9. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. Second Edition Springer-Verlag, New York – Berlin - London, 1995. 878 p.
10. Bernardi Leuzzi S, Riepoli M. Evidence that low frequency variability of R-R interval power spectrum analysis in humans is generated by the arterial baroreflex. 32 Congress, UPS, Abstracts, Glasgow, 1993. P. 75-76.
11. Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. Eur. J. Immunol, 2005; 35:3054-3063.
12. Brown MA, Hague WH, Higgins J. Austatalasian Society of the Study of Hypertension in Pregnancy. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. Aust NZ J. Obstet Gynaecol, 2000; 40 (2): 139-155.

13. Bujold E, Chaiworapongsa T, Romero R. Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*, 2003; 14(5):289-290.
14. Burduli GM, Bokeria EL, Burduli OG, Frolova OG. *Reproductive Verlust*. Moskau; 1997. 240 P.
15. Campos O, Andrade JL, Bocanegra J. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy: a longitudinal Doppler echocardiographic study. *Int. J. Cardiol.*, 1993;40:265-272.
16. Carreiras M, Montagnani S, Layrisse Z. Preeclampsia: a multifactorial disease resulting from the interaction of the fetomaternal HLA genotype and HCMV infection. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2002; 48(3):176-183.
17. Castellucci M, Kosanke G, Verdenelli F. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum. Reprod. Update*, 2000; 6(5):485-494.
18. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. *Cardiovascular Diseases*. Williams Obstetrics. New York, 2005; 1083-1104.
19. Dadelszen PV, Phill D, Magee LA. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 2003; 22(2):143-148.
20. Darmochwal-Kolarz D. The expression and concentrations of Fas/APO-1(CD95) antigen in patients with severe preeclampsia. *J. Perinatal. Med.*, 2000;28(6):464-471.
21. Demin GS, Ivashchenko TE, Mozgovaia HV. Association of some vascular genetic markers with different forms of preeclampsia. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005;13(1):331-332.
22. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. *Cardiac problems in pregnancy*, New York, 1998. P. 3-19.
23. Elkayam U. Pregnant again after peripartum cardiomyopathy: to be or not to be? *Europ. Heart J.*, 2002;23:753-756.
24. Evseenko DA, Tsirelnikov NI, Pozdnyakov IM. Die Spektralanalyse der Herzfrequenz bei Neugeborenen. Die fachliche Zeitschrift vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation: Gynäkologie und Geburtshilfe. Moskau, 2004; 3:26-34.
25. Evsyukova II, Harutyunyan AV, Kovalevskaja OV. Die Intensität der radikalen Oxidation und der Zustand des antioxidativen Systems bei Neugeborenen nach der fötalen Asphyxie. *Praktische Pädiatrie*, 2008;6(4): 5-9.
26. Fleischman AN. Das Energiedefizit der neurovegetativen Regulation der physiologischen Funktion und Herzfrequenzvariabilität. Materialien des IV internationalen Symposiums

- “Wichtige Aspekte der Rhythmen im menschlichen Körper. Lehrseminar”. Novokusnezsk, 2005. S. 10-19.
27. Frolova OG, Burduli GM, Bokeria EL. Reproductive Verluste. Moskau, 1997. 240 s.
  28. Glukhovets BI, Gaivoronskiĭ IV, Belousova NA, Pakhalenko DV. Pathogenetic features of respiratory distress syndrome in newborns with extremely low body weight. *Archiv Patol.* 2005 Jan-Feb;67(1):3-5. PMID: 15822783 [PubMed - indexed for MEDLINE]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822783>.
  29. Gluchovets BI, Gluchovets NG. Pathologie der Plazenta. St. Petersburg, 2002. 447 S.
  30. Glukhovets BI, Glukhovets NG, Peretiatko LP. Introduction into fetal nosology. *Arkh Patol.* 2010 Nov-Dec;72(6):9-11. PMID: 21400770 [PubMed - indexed for MEDLINE]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400770>
  31. Greer IA. Thrombosis in pregnancy maternal and fetal issues. *Lancet*, 1999; 353:1258-1265.
  32. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv*, 2005; 60:807-816.
  33. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology *Circulation.* 1996; 93:1043-1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043
  34. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan J. Obstet. Gynecol*, 2006; 45:189-200.
  35. ICD-10 Version: 2016. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
  36. Judina EV. Dopplerographie: Zeit, Bilanz zu ziehen. *Fachliches Magazin Pränataldiagnose*, 2002; 1(3):171-179.
  37. Kaplan DT. The analysis of variability. *Cardiovasc Electro-physiol*, 1994; 5:16-19.
  38. Keeling J. *Fetal and Neonatal Pathology*, London, 2001. 276 p.
  39. Langen C.D. The placenta as an example of peripheral heart. *Cardiologia*, 1954;24(6): 346-352.
  40. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a metaanalysis. *Obstet. Gynecol.*, 2005;105(1):182-192.
  41. Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G. Cardiac disease in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2002; 2:137-143.

42. Makarov OV, Bakhareva IV, Idrisov LS. Der Wert der Fruchtwasseruntersuchung in der Diagnose der fötalen Infektion. Jour. Russischer Bericht der Geburtshilfe und Gynäkologie, 2004; 4:24-29.
43. Maroo A, Raymond R. Pregnancy and Heart Disease. N.Y., 2004. P. 134-167.
44. Maya David, Michael Hirsch, Jacob Karin, Eran Toledo, Solange Akselrod. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. Journal of Applied Physiology Published 1 March 2007;102(3):1057-1064 DOI: 10.1152/jappphysiol.00114.2006. Available from: <http://jap.physiology.org/content/102/3/1057#xref-ref-1-1>
45. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in Complicated Pregnancies. Placenta, 2004;25:127-139.
46. Milovanov AP, Gasnikova VK, Devil TL. Das fachliche Computersystem der Gesundheitsprävention der Kinder, entstanden aus der pathologischen Untersuchung der Plazenta. Empfehlungen zur Methodik. Izhevsk, 2002. 53 S.
47. Pearson GD, Veille JC, Rahimtola S. Peripartum cardiomyopathy. JAMA, 2000;283: 1183-1189.
48. Poly-Spectrum „Neurosoft“. Available from: <http://www.neurosoft.ru/fra/main.aspx>
49. Radzinsky VE, Milovanov AP. Extraembryonale Strukturen beim physiologischen und komplizierten Schwangerschaftsverlauf. Moskau, 2004. 391 S.
50. Remneva OV, Fadeeva NI, Nesterov YN. Schwere perinatale Ergebnisse bei der Plazentainsuffizienz, und ihre konsequente Prognose. Jour. der geburtshilflichen und perinatalen Erkrankungen, 2008; L8(1):76-79.
51. Rhone S, Magee F, Remple V. The association of placental abnormalities with maternal and neonatal clinical findings. J. Obstet. Gynaecol. Can., 2003;25 (2):123-128.
52. Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: Result and treatment in children <3 or >3 year of age. J. Amer. Coll. Cardiol., 2004;43:438-444.
53. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation, 2003;108:2154 -2169.
54. Schabalov NP, Zvelev JuV. Grundlagen der Perinatologie. S.-Petersburg, 2004. 575 S.

55. Schneider H, Husslein P-W, Schneider K. Die Geburtshilfe. Springer-Verlag, Berlin, Kartonierte Sonderausgabe der 4. Auflage 2011; 1279; p. 103 – 325.
56. Serov VN, Stolnikova II. Die prognostische Bedeutung des autonomen Nervensystems und Hypertonie bei Schwangeren mit Präeklampsie. Geburtshilfe und Gynäkologie, 2006; 4:19-24.
57. Sidorova IS, Habibov AG, Nikitin NA. Die Rolle von Antikörpern gegen neurospezifische Proteine der Frucht bei der Entstehung und der Beurteilung des Schweregrades der Präeklampsie. Jour. Fragen der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatalogie, 2007; 6(1):41-46.
58. Sidorova IS, Zairatjan OV, Nikitina NA. Präeklampsie und Müttersterblichkeit. Geburtshilfe und Gynäkologie, 2008;2:13-16.
59. Strizhakov AN, Ignatko IV, Gasangadzhieva GA. Die Dopplerometrie der Beurteilung der Hämodynamik in dem fötalen vertebro-basilären Gefäßsystem beim physiologischen oder komplizierten Schwangerschaftsverlauf. Probleme. Jour. Fragen der Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatalogie, 2007; 6(1): 5-13.
60. Strizhakov AN, Ignatko IV, Rybin MV. Die Pathogenese, Früherkennung und medikamentöse Korrektur der fötalen Zustände bei der Schwangerschaft mit dem hohen Komplikationsrisiko. Jour. Berichte von der russischen medizinischen Wissenschaftsakademie, 2006; 9(10):104-115.
61. Uhitfield CR. Herzerkrankungen in der Schwangerschaft. // Führung des Djuherst's in der Geburtshilfe und Gynäkologie für die weitere Ausbildung. Moskau, 2003. 523 S.
62. Weippert M. Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität in der Präventivmedizin. Dissertation, Institut für Präventivmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Rostock, 2009. S. 6 – 24.
63. Zacharov IS. Die Prognose und Korrektur der Adaptationsstörungen bei Gefahr der Gestose auf Grund der HRV. Verfassung (Autoreferat) der Dissertation „Cand. med...“. Russland, Barnaul. 2003. 21 S.