

# ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫЕ И ОКОЛОПЛОДНЫЕ СТРУКТУРЫ

ПРИ НОРМАЛЬНОЙ  
И ОСЛОЖНЕННОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ

под редакцией  
профессора В.Е. Радзинского  
и профессора А.П. Милованова



МЕДИЦИНСКОЕ  
ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

# **ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫЕ И ОКОЛОПЛОДНЫЕ СТРУКТУРЫ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

**под редакцией профессора В.Е. Радзинского  
и профессора А.П. Милованова**



**МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО  
МОСКВА - 2004**

УДК 618.3  
ББК 57.16  
Э41

Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордянец И.М.,  
Гагаев Ч.Г., Морозов С.Г., Кондратьева Е.Н.,  
Оразмурадов А.А., Болтовская М.Н.

**Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордянец И.М., Гагаев Ч.Г.,  
Морозов С.Г., Кондратьева Е.Н., Оразмурадов А.А.,  
Болтовская М.Н., Соболев В.А.**

Э41 Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: Коллективная моногр. / Под редакцией профессора В.Е. Радзинского и профессора А.П. Милованова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.

ISBN 5-89481-274-7

В коллективной монографии представлены современные данные о структуре и функциях микро- и макроокружения эмбриона и плода, определяющих гомеостаз фетоплацентарной системы. Впервые обобщены сведения о молекулярных, клеточных, тканевых адаптационно-гомеостатических реакциях плацентарного ложа матки, хориона, плаценты, пуповины, амниальных оболочек и вод в динамике нормальной и осложненной беременности. Книга предназначена для акушеров-гинекологов, неонатологов, патоморфологов, врачей общей практики.

© В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, 2004  
© ООО «Медицинское информационное  
агентство». Оформление, 2004

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

SBN 5-89481-274-7

<b>Список сокращений</b> .....	7
<b>Предисловие</b> .....	11
<b>Введение</b> .....	15
<b>Глава 1. Филогенез экстраэмбриональных структур: от рептилий и птиц до плацентарных млекопитающих</b> .....	17
<b>Глава 2. Подготовка яичников и эндометрия к беременности</b> .....	23
2.1 Половые клетки .....	23
2.1.1. Мужские половые клетки .....	23
2.1.2. Женские половые клетки .....	26
2.2. Морфофункциональные основы эндометриального цикла .....	31
2.3. Хронический эндометрит .....	35
<b>Глава 3. Первый триместр беременности</b> .....	39
3.1. Эмбриогенез человека. Классификация .....	39
3.1.1. Стадия 1. Оплодотворение .....	40
3.1.2. Стадия 2. Дробление .....	42
3.1.3. Стадия 3. Бластулогенез .....	43
3.1.4. Стадия 4. Фиксация бластоцисты .....	43
3.1.5. Стадия 5. Инвазия бластоцисты .....	44
3.1.6. Стадия 6. Начало плацентации .....	45
3.1.7. Стадия 7. Внезародышевые полости .....	46
3.1.8. Стадия 8. Начало маточно-плацентарного кровотока .....	47
3.1.9. Стадия 9. Сокращения сердца .....	49
3.1.10. Стадия 10. Эмбриональная циркуляция крови .....	50
3.1.11. Стадии 11 и 12 Опережающий рост плаценты .....	52
3.1.12. Стадии 13 и 14 Пятая неделя гестации .....	53
3.1.13. Стадии 15 и 16 Шестая неделя гестации .....	53
3.1.14. Стадии 17, 18 и 19 Седьмая неделя гестации .....	54
3.1.15. Стадии 20, 21 и 22. Восьмая неделя гестации .....	55
3.1.16. Стадия 23. Девятая и десятая недели беременности ..	56



3.2. Формирование маточно-плацентарной области и плаценты .....	57
3.2.1. Характеристика маточно-плацентарной области .....	57
3.2.2. Биосинтез белков .....	61
3.2.3. Ультразвуковые критерии в оценке развития эмбриона в первом триместре беременности .....	69
3.2.4. Лизосомальная активность .....	75
3.2.5. Липидный метаболизм и биоэнергетика .....	81
3.3. Осложнения беременности .....	86
3.3.1. Специфические аутоантитела как показатель иммунологической компетентности ФПС .....	87
3.3.2. Содержание эмбриотропных антител у матери и генетические дефекты эмбриона и плода .....	97
3.3.3. Ранний токсикоз .....	100
3.3.4. Самопроизвольное прерывание (аборты и неразвивающаяся беременность) .....	100
3.3.4.1. Клинико-лабораторная оценка .....	101
3.3.4.2. Цитохимические исследования .....	102
3.3.5. Патогенетические причины спонтанных абортов и неразвивающихся беременностей .....	113
3.3.6. Внематочная беременность .....	130
3.4. Экстрагенитальные заболевания .....	132
3.4.1. Анемия беременных .....	132
3.4.2. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы .....	138
<b>Глава 4. Второй триместр беременности .....</b>	<b>149</b>
4.1. Продолжение инвазии цитотрофобласта .....	149
4.2. Развитие плаценты и пуповины .....	152
4.3. Формирование околоплодного пространства. Состав околоплодных вод .....	160
4.4. Осложнения беременности (досрочное прерывание) .....	166
4.5 Морфофункциональные основы плацентарной недостаточности .....	169

4.6 Маточно-плацентарно-плодовая гемодинамика во втором триместре беременности .....	177
<b>Глава 5. Третий триместр беременности .....</b>	<b>201</b>
5.1. Функциональная морфология МПО, плаценты и пуповины .....	201
5.2. Плодные оболочки. Концепции прочности и физиологического разрыва оболочек в родах .....	211
5.3. Осложнения беременности .....	218
5.3.1. Гестоз .....	221
5.3.1.1. Исследование маточно-плацентарного кровотока при гестозах .....	223
5.3.1.2. Определение содержания ПАМГ и ТБГ при гестозах .....	224
5.3.1.3. Молекулярные механизмы биосинтеза белка .....	225
5.3.1.4. Биоэнергетика и липидный метаболизм .....	227
5.3.1.5. Содержание циклических нуклеотидов в плаценте .....	229
5.3.1.6. Определение лизосомальной активности эндометрия при гестозах .....	231
5.3.1.7. Гистоструктура плацент и плацентарного ложа матки при "чистом" гестозе .....	233
5.3.1.8. Оценка предсуществующей гипертонии при гестозах .....	242
5.3.2. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты .....	244
5.3.2.1. Сонографическая фето- и плацентометрия при ПОНРП .....	247
5.3.2.2. Патоморфология ворсин и ультраструктура щеточной каймы при ПОНРП .....	254
5.3.3. Преждевременные роды .....	269
5.3.3.1. Патоморфология плаценты, плацентарного ложа матки .....	269
5.3.3.2. Биомолекулярные механизмы преждевременных родов .....	274
5.3.4. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Хориоамнионит .....	276

5.3.5. Патология околоплодной среды и пуповины . . . . .	278
5.3.5.1. Маловодие (олигогидрамнион) . . . . .	278
5.3.5.2. Прогнозирование исхода беременности и родов при маловодии . . . . .	292
5.3.5.3. Многоводие (полигидрамнион) . . . . .	292
5.3.5.4. Патология пуповины . . . . .	307
5.4. Экстрагенитальные заболевания . . . . .	325
5.4.1. Синтез плацентарных и эндометриальных белков . . . . .	328
5.4.2. Молекулярные механизмы биосинтеза белка . . . . .	331
5.4.3. Биоэнергетика и липидный метаболизм . . . . .	332
5.4.4. Содержание циклических нуклеотидов . . . . .	333
5.4.5. Анемия. Патоморфология плаценты и плацентарного ложа . . . . .	335
5.4.6. Предсуществующие сердечно-сосудистые заболевания . . . . .	339
5.4.6.1. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (СДВ) . . . . .	339
5.4.6.2. Гипертоническая болезнь . . . . .	342
5.4.7. Сочетание соматических заболеваний с акушерской патологией . . . . .	352
5.4.7.1. Анемия . . . . .	352
5.4.7.2. Артериальная гипотензия . . . . .	352
5.4.7.3. Заболевания почек и мочевыводящих путей . . . . .	353
5.4.7.4. Анемия на фоне нефропатии . . . . .	354
5.4.7.5. Сочетанный гестоз: нефропатия I-II степени на фоне артериальной гипертензии . . . . .	355
5.4.8. Общие нарушения фетоплацентарного комплекса . . . . .	356
5.4.8.1. Задержка развития плода . . . . .	357
5.4.8.2. Лизосомальная активность . . . . .	362
<b>Указатель литературы . . . . .</b>	<b>377</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АМГФ	— $\alpha$ -2 - микроглобулин фертильности (эндометриальный белок)
АОА	— антиокислительная активность
АОЗ	— антиоксидантная защита
АП	— артерия пуповины
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
АФА	— антифосфолипидные антитела
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БГЛ	— большие гранулярные лимфоциты
БПР	— бипариетальный размер головки плода
ВА	— волчаночный антикоагулянт
Г-6-ФД	— глюкоз-6-фосфатгидрогеназа
ГКГС	— главный комплекс гистосовместимости
ДЖ	— диаметр живота плода
ДК	— диеновые конъюгаты
ДлБ	— длина бедра плода
ЕПА	— единственная пупочная артерия
ЖК	— жирные кислоты
ЗРП	— задержка развития плода
ИИП	— индекс извитости пуповины
ИП	— индекс пульсации
ИР	— индекс резистентности
КПМЛ	— коэффициент проницаемости лизосомальных мембран
КСК	— критическая скорость кровотока
КТГ	— кардиотокография
КТР	— копчико-теменной размер
КЭМ	— коэффициент эффективности метаболизации
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛКТ	— лизосомально-катионный тест
МГК	— многоядерные гигантские клетки
МДА	— малоновый диальдегид

МДГ	— малондегидрогеназа
МКБ	— 10 Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра
МПО	— маточно-плацентарная область
м-РНК	— матричная РНК
НАДФ	— нуклеотидаминдифосфат
НГ	— нейтральные гранулоциты
ОВМ	— основной белок миелина
ПАМГ-1	— плацентарный $\alpha_1$ -микроглобулин
ПИ	— пульсационный индекс
ПН	— плацентарная недостаточность
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПТИ	— протромбиновый индекс
РА	— радиальные артерии
СА	— спиральные артерии
СДВ	— соматотрофная дисфункция вегетативной нервной системы
СДО	— систоло-диастолическое отношение
СМА	— средняя мозговая артерия
СО	— стандартное отклонение
СОБЭ	— средний объем эритроцита
СПЖТ	— средняя продолжительность жизни тромбоцитов
СПЖЭ	— средняя продолжительность жизни эритроцитов
СПГЭ	— скорость перекисного гемолиза эритроцитов
СТ	— суточный тромбоцитопоз
СЦК	— средний цитохимический коэффициент
СЭ	— суточный эритропоз
ТБГ	— трофобластический $\beta_1$ -гликопротеин
ФЛ	— фосфолипиды
ФПС	— фетоплацентарная система
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХАГ	— хроническая артериальная гипертензия
ц-АМФ	— циклический аденозин-монофосфат
ц-ГМФ	— циклический гуанозин-монофосфат
ЦН	— циклические нуклеотиды
ЦТ	— цитотрофобласт

ЭЛИ-П-Тест	— ELI-P-Test (от ELISA –detected probability of pathology in pregnancy) — биотехнологический метод оценки состояния иммунных механизмов регуляции развития эмбриона и плода, основанный на полуколичественном определении содержания эмбриотропных антител в сыворотке крови беременных женщин
ЭЦМ	— экстрацеллюлярный матрикс
ACE	— N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза
CRH	— кортикотропный рилизинг-гормон
EAGO	— European Association of gynaecologists and obstetricians (Европейский Конгресс гинекологов и акушеров)
EGF	— эпидермальный фактор роста
FGF	— фактор роста фибробластов
GLU	— $\beta$ -D-глюкуронидаза
hCG	— хорионический гонадотропин (человеческий)
HLA	— главный комплекс гистосовместимости
ICT	— интерстициальный трофобласт
IL	— интерлейкин
IGF <sub>3</sub>	— семейство инсулиноподобных факторов роста
INF-x	— интерферон
MMP	— матриксные цинкзависимые металлопротеазы
MP65	— эволюционно консервативный мембранный белок, участвующий в процессах межклеточной адгезии; представитель суперсемейства иммуноглобулинов
NK	— клетки – natural killers (естественные киллеры)
PAF	— ранний фактор беременности
PECAM	— тромбоцит ЛВ эндотелиальных молекул адгезии
PG	— простагландин
PGDH	— простагландиндегидрогеназа
PP <sub>4</sub>	— плацентарный белок - 4
PRL	— пролактин
SP <sub>1</sub>	— см. ТБГ
TGF	— трансформирующий фактор роста
TNF- $\alpha$	— tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
TXA <sub>2</sub>	— тромбоксан A <sub>2</sub>
VCT	— внутрисосудистый цитотрофобласт

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

**К** концу XX века перинатальная медицина стала основой улучшения здоровья будущих поколений во всех странах мира. Завершен переход от стремления снизить перинатальную смертность к главной цели — улучшению здоровья плода и новорожденного.

Полученные в последние годы (Lithell H., 1999; Кельмансон И.А. 1999) сведения о влиянии малого веса при рождении как интегрального показателя внутриматочного неблагополучия плода на всю дальнейшую жизнь индивидуума, количественная и качественная оценка стали основой для постановки глобальной международной проблемы (EAGO, 1999) — обеспечения комфортных условий внутриматочной жизни ребенка путем антенатальных воздействий на фетоплацентарную систему.

Дискуссия на тему “Почему результаты антенатальной терапии меньше ожидаемых?” не смогла определить основные детерминанты имеющегося неблагополучия, но поставила перед исследователями ряд перспективных, жизненно важных для человечества вопросов. Без решения основных декларируемых вопросов — метаболизм и инфекции в системе “мать - плацента-плод” — дальнейший прогресс перинатальной медицины невозможен.

В предлагаемой читателю монографии авторы обобщили данные мировой литературы и данные собственных многолетних исследований об особенностях и закономерностях развития элементов экстраэмбриональных структур при неосложненной беременности и на фоне экстрагенитальной патологии и осложнений беременности.

На данную тему существуют много замечательных руководств и монографий: К. Benirschke, P. Kaufmann “Pathology of the human placenta” (Third edition. Springer-Verlag, New York, 1995) и специальное руководство под ред. Bennington F.L. “Pathology of the placenta” (WB Saunders Philadelphia, 1978). Среди отечественных крупных публикаций, посвященных изучению последа, следует назвать книги Ю.В.Гулькевича и соавт. “Патология последа человека и ее влияние на плод” (1968), А.П.Милованова “Патология системы мать-плацента-плод” (1999), В.Е. Радзинского, П.Я. Смалько “Биохимия плацентарной недостаточности” (2001). Но огромный поток информации по данной тематике (масса новых фактов,

ряд кандидатских и докторских диссертаций, посвященных роли плацентарного ложа при нормальной и осложненной беременности, новые данные о патогенезе плацентарной недостаточности, о роли патологии пуповины в неблагополучии плода и новорожденного) требует переосмысления, пересмотра некоторых “незыблемых” теорий и постулатов. Поэтому монография, на наш взгляд, призвана стать своего рода энциклопедией (подведением итогов) всего того, что известно об экстраэмбриональных структурах на данном этапе.

Исследования авторов дают возможность существенно расширить современные представления о патогенезе плацентарной недостаточности (ПН), установить роль гемодинамических, метаболических, инфекционных факторов в ее развитии, обосновать прогностические и диагностические критерии, правильно оценивать эффективность проводимой терапии и расширить ее фармакологический и немедикаментозный арсеналы.

Полученные результаты, касающиеся механизмов формирования плацентарного ложа, активности метаболических процессов в ранние сроки беременности, позволили авторам объяснить недостаточную эффективность лечения суб- и декомпенсированных фаз ПН во второй половине беременности.

В монографии предпринята удачная, на наш взгляд, попытка объединить современные акушерские диагностические методики (УЗИ, доплерометрия), дающие объективную информацию об экоструктуре плаценты и объеме маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, с оценкой их морфологического субстрата в плаценте, маточно-плацентарных артериях и сосудах пуповины. На основе такого объединения предпринята попытка создания новой классификации острой и хронической плацентарной дисфункции.

Следует упомянуть также предлагаемую в монографии классификацию патологических состояний пуповины и обстоятельное обсуждение возможностей антенатальной диагностики и прогностической ценности выявления патологических изменений пуповины.

При оценке ближайшей перспективы авторами справедливо доказана необходимость экстраполяции на будущее антенатального воздействия достижений общей биохимии (транспорт белков) и фармакологии (оксид азота), отмеченных Нобелевскими премиями за 1998 и 1999 гг.

Целью настоящего руководства является синтез новой информации о морфологии плаценты, оболочек, пуповины, плацен-



тарного ложа матки, органов эмбриона и плода в I и II триместрах беременности с системных позиций, т.е. как о едином фетоплацентарно-маточном комплексе, его становлении и развитии широкого спектра патологических реакций.

Настоящая монография будет интересна и полезна не только эмбриологам, биохимикам, физиологам, генетикам, молекулярным биологам, но широкому кругу врачей, связанных с практической перинатологией.

Академик РАМН, В.И.Кулаков

akusher-lib.ru

## ВВЕДЕНИЕ

---

**К**онец XX века ознаменовался рядом ярких достижений в акушерстве и перинатологии, основными из которых, бесспорно, являются снижение материнской и перинатальной смертности, особенно в экономически развитых странах, в том числе и в России.

Однако отмечена постоянная тенденция к увеличению количества врожденных заболеваний, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, прежде всего, у матерей с вредными привычками, экстрагенитальными заболеваниями и осложненным течением беременности.

В 1999 году на собрании Европейской Ассоциации акушеров-гинекологов был определен важный постулат современной перинатологии: отсутствие ожидаемого эффекта от антенатальных мероприятий по улучшению состояния плода вследствие их запаздывания (они проводятся, как правило, в третьем триместре беременности) и практической невозможности улучшения маточно-плацентарного кровотока. Это заключение совпало по времени с новыми, весьма убедительными данными о влиянии внутриутробного периода развития на всю последующую жизнь человека. Исследования британских и шведских ученых (Barker D.J.P., et al., 1989; Lithell H., 1999), проанализировавших количественные и качественные характеристики жизни людей на протяжении XX века в этих экономически и политически благополучных странах, доказали, что малый вес при рождении (low birth weight for gestational age) как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия, является более значительным фактором риска уменьшения продолжительности жизни и повышенной заболеваемости, чем ожирение, курение, алкоголизм, гипертоническая болезнь и пр.

Концепция плацентарной недостаточности (ПН), возникшая в начале второй половины XX века, под эгидой которой развивалась перинатальная медицина, раскрыла многие аспекты патогенеза различных дисфункций фетоплацентарной системы (ФПС), но оставили нерешенной основную проблему — патогенез маловесности и других внутриутробных заболеваний и состояний, формирующих высокую перинатальную заболеваемость (РФ, 1996 — 415,4 ‰; 2000 — 546 ‰; 2001 — 580,2 ‰).

Без решения основных вопросов — метаболизм и инфекция в системе “мать-плацента-плод” — дальнейший прогресс перинатальной медицины невозможен. Исследования последних лет показали, что формирование внутриутробного неблагополучия начинается на ранних сроках развития ФПС, когда различные заболевания, состояние эндометрия и миометрия (нарушенное у 50 % россиянок искусственным, а у 6 % — самопроизвольным прерыванием первой в жизни беременности) обуславливают неполноценное формирование экстраэмбриональных структур (ЭЭС). Прогресс в оптимизации развития плода определен изучением структурно-метаболических характеристик внезародышевых образований — околоплодной среды, пуповины, плаценты, плацентарного ложа.

Перспективы дальнейших исследований, направленных на своевременную диагностику и лечение ПН связаны с расширением возможности диагностики состояния зародыша и ЭЭС с первых недель беременности; прогнозированием ПН особенно при гестозе, ранним началом (до 17 недель) профилактических и лечебных мероприятий.

В литературе отсутствуют систематизированные сведения о морфофункциональных особенностях экстраэмбриональных и околоплодных структур, диагностике и лечении выявляемых нарушений, что является основанием для написания данной монографии.

В предложенной монографии предпринята попытка обобщения современных данных, преследуется цель концептуального осознания значимости не только ФПС, особенно в конце беременности, но и тех структур, которым практически врачи и ученые не уделяют должного внимания (патологии пуповины). Требуется также изучение систем, попавших в “фокус” научных изысканий только в последние годы (плацентарное ложе, первая и вторая волна инвазии цитотрофобласта и т.д.).

Надеемся, что монография привлечет внимание не только акушеров-гинекологов, но и педиатров, морфологов, патофизиологов, биологов, генетиков и фармакологов. Хочется надеяться, что в XXI веке проблема малого веса плода найдет свое решение.

Авторы сознают, что сложность и малоизученность многих рассматриваемых в монографии вопросов, неоднозначность некоторых постулируемых мнений могут стать и, очевидно, станут источником дискуссий. Вот почему авторы рассчитывают на конструктивную критику заинтересованных читателей, и все комментарии и предложения примут с благодарностью.

**Ф**ормирование экстраэмбриональных структур (ЭЭС) у млекопитающих, включая человека, имеет определенные эволюционные и филогенетические истоки. Знание истории индивидуального развития необходимо врачам, особенно, акушерам по двум причинам.

Во-первых, эволюционный путь развития репродуктивной системы позволяет лучше понять его конечный или наиболее совершенный вариант, характерный для высших млекопитающих. Несмотря на то, что биогенетический закон, сформулированный Геккелем (1868 г.), в сжатом виде представленный фразой “онтогенез есть краткое повторение филогенеза”, подвергся справедливой критике за попытки его неоправданной и жесткой детализации, в общих чертах он сохранил свое значение. Действительно, в онтогенезе человека сохранились некоторые черты развития более примитивных форм. Так, на ранних стадиях зародыши человека, обезьяны, свиньи, птиц и рептилий обладают удивительным внешним сходством; в такой же степени их объединяет опережающее развитие ЭЭС и основных органов эмбриона, в частности, сердца и крупных сосудов, печени. Во многих случаях процессы филогенеза ЭЭС, в частности аллантаоиса и желточного мешка, ведущие к формированию специализированных органов у низших видов (см. далее), у человека остаются в зачаточном состоянии, либо функционируют строго определенное время в эмбриональном периоде и в дальнейшем замещаются другими системами.

Во-вторых, многие пороки развития человека — это, по сути, частичный возврат или недостаточная редукция тех структур, которые характерны для низких по филогенезу видов и при нормальной дифференцировке перекрываются более прогрессивными процессами. Например, в филогенетической истории у примитивных рыб имеются шесть пар дуг аорты, распадающихся в жабрах на сеть капилляров (жаберные дуги). В дальнейшем этот тип оксигенирования крови заменился на легкие. Однако, у зародышей птиц и млекопитающих, в том числе и у человека, жаберные дуги аорты сохранились, но они быстро редуцируются или участвуют в построении других магистральных артерий. При нарушении процессов трансформации жаберных дуг возникают тяжелые пороки развития аорты (коарктация) и крупных артерий. Довольно часто во взрослом организме встречаются рудиментарные структуры из

системы половых протоков эмбриона, такие как остатки мюллеровых протоков в соединительной ткани, покрывающей семенники, либо они трансформируются в дополнительные дивертикулы или рога матки.

Если акцентировать внимание на ЭЭС, то следует подчеркнуть, что в филогенезе важным условием продвижения позвоночных из водной среды на сушу стало сохранение вокруг зародышей влажной, защитной оболочки. У огромного большинства видов рыб самки и самцы выпускают гаметы прямо в воду, но некоторые акулы и живородящие рыбы в процессе эволюции перешли к внутреннему оплодотворению и развитию зародышей в материнском организме.

Своеобразным эволюционным “переворотом” стало появление первых рептилий, откладывающих яйца на суше. Они снабжены мощной защитной скорлупой и несколькими оболочками, окружающими зародыш. Оболочки осуществляют все важнейшие функции: питание, газообмен, удаление или накопление продуктов распада. И, главное — благодаря защитным оболочкам зародыш находится в водной среде, то есть в той, в которой развивались их холоднокровные предки.

В более совершенной форме этот вариант воспроизводства вида представлен у птиц. Сначала, зародыш цыпленка расположен непосредственно в желтке, но довольно быстро он покрывается складками-оболочками, которые “отсекают” его от желтка. Формируются туловищные складки, а затем — желточный мешок, который с помощью специальных ферментов переводит гранулы желтка в усвояемые зародышем продукты. Важной и постоянной ЭЭС у птиц становится аллантаис — выпячивание задней части первичной кишки. Главное назначение аллантаиса у птиц — это накопление мочевины, азотистых соединений и других продуктов интенсивного метаболизма из растущих тканей и органов эмбриона.

Следовательно, яйца птиц представляют собой автономную репродуктивную систему, где имеются необходимые пищевые запасы, специализированные оболочки для газообмена и питания и даже резервуар для токсических продуктов метаболизма — аллантаис. Однако, относительная незащитность отложенного яйца во внешних условиях предопределила лучшую выживаемость тех видов рептилий и большинства млекопитающих, у которых зародыши развиваются в матке, то есть в специализированном, репродуктивном органе. Форма и функция ЭЭС, в частности, зародышевых оболочек, остаются либо сходными, либо филогенетически более новая структура на ранних стадиях своего развития использует ка-

кой-то компонент более “старого” образования. Так, у человека аллантоис остается в зачаточном состоянии, но оплетающие его кровеносные структуры включаются в филогенетически более молодую систему эмбриоплацентарного кровообращения.

У высших млекопитающих принято выделять 4 ЭЭС и их производные органы:

1) хорион, или хориальный мешок и происходящая из него плацента;

2) амнион, или амниальная оболочка, окаймляющая амниотическую полость вокруг эмбриона;

3) желточный мешок;

4) ножка тела эмбриона с проникающим в нее аллантоисом — будущая пуповина.

Условно к ним следует отнести и окружающий эндометрий, поскольку ЭЭС, в частности, хориальный мешок тесно взаимодействует с децидуальной оболочкой матки.

Хорион — это наружная внезародышевая оболочка. У видов, откладывающих яйца, основная функция хориона — осуществление газообмена. У млекопитающих хорион имеет более обширные функции: на этапе имплантации его производные — симпластические комплексы, а затем — инвазирующий цитотрофобласт лизируют матрикс и эндометриальные железы, способствуя тем самым погружению бластоцисты в эндометрий (см. раздел 3.1.). В течение 2–3-ей недели после оплодотворения в составе хориона образуются первичные и вторичные ворсины, покрытые синцитиотрофобластом.

Они вначале распределены по всей поверхности хориального мешка, но по мере формирования плаценты он делится на две части:

1) гладкий хорион, состоящий из мелких, редких ворсин в той части хориального мешка, которая выбухает в сторону просвета матки;

2) ветвистый хорион — зачаток плаценты, расположенный на противоположном полюсе мешка, где изнутри к нему примыкает ножка тела эмбриона, а извне — глубокие отделы эндометрия.

Дальнейшее развитие плаценты рассматривается отдельно (см. раздел 3.2.). Следует также остановиться на некоторых терминологических недостатках. Так, акушеры часто для обозначения зародыша или эмбриона в матке употребляют термин “плодное яйцо”. Мы согласны с категоричной оценкой отечественного эмбриолога А.Г.Кнорре (1969), который считал, что в первом триместре неправомерно определение “плодное”, а “яйцо” — в эмбриологии

употребляется только для обозначения яйцеклетки. Правильное определение — *хориальный мешок* (до того, как он дифференцируется в плаценту и взбухающую часть, входящую в *d. capsularis* (см. раздел 3.1.).

Амнион — тонкая эпителиальная оболочка (мембрана), выстилающая пространство вокруг зародыша и эмбриона. Амниотическая оболочка функционально специализирована для избирательной секреции и поглощения амниотической жидкости. Эта ЭЭС характерна для рептилий, птиц и млекопитающих. По мере развития амниотических складок, которые окружают зародыш человека, возникает амниотическая полость, она заполняется жидкостью, и зародыш оказывается висящим на короткой ножке, что предохраняет его от механических повреждений и срастания увеличивающегося эмбриона с амниальной мембраной.

На 3–5-ой неделях после оплодотворения размеры эмбриона и амниальной полости незначительны, поскольку между амниальной мембраной и стенкой хориального мешка имеется большое пространство, заполненное рыхло расположенными клетками (экстраэмбриональный целом, экзоцелом). Его функции пока не ясны: с одной стороны составляющие клетки переходят в стенку хориального мешка и далее — в сторону отходящих ворсин; с другой — они контактируют с амниальной мембраной и составляют довольно большой дополнительный резервуар или вторую защитную оболочку для зародыша. Детали становления этих полостей представлены ниже (см. раздел 3.1.).

Желточный мешок более развит у рептилий и птиц, поскольку в нем содержатся запасы пищи и механизмы их утилизации. У человека желточный мешок выполняет другие функции. Формируясь из внутреннего зародышевого листка (энтодерма), он долго сохраняет непосредственную связь с внутренней средой эмбриона и осуществляет ряд важных, но временных функций:

→ начиная с 18–19-го дня после оплодотворения в мезенхиме под эндодермальным слоем в стенке желточного мешка образуются первые кровяные островки — очаги эритропоэза, которые быстро окружаются эндотелием и формируют капиллярную сеть, поставляя ядерные эритроциты (эритробласты) в первичную кровеносную систему эмбриона (Keleman E., Calvo W., 1979);

→ с 28–29-го дня после оплодотворения желточный мешок является источником первичных половых клеток, которые мигрируют из его стенки к закладкам гонад (Кнорре А.Г., 1969);

→ примерно до 6-ой недели после оплодотворения желточный мешок продуцирует многие важные для эмбриона человека

белки, такие как  $a_1$  фетопротейн, ретинол — связанные белки, трансферрины,  $a_2$  — микроглобулин, выполняя роль “первичной печени” (Thomas T., Southwell B.R.et. al., 1990). Этапы формирования желточного мешка рассматриваются в других разделах.

Аллантоис возникает по мере образования каудального конца зародыша из его задней кишки или из стенки желточного мешка, что происходит на 15–16-й день после оплодотворения. Если у рептилий и птиц аллантоис играет роль накопителя продуктов обмена, то у человека подобная функция отсутствует. Однако, у зародыша свиньи аллантоис превращается в мешок, примыкающий к его хвостовой части и сохраняющий связь с задней кишкой. Основное предназначение аллантоиса в эмбриогенезе человека заключается в продвижении окружающих его сосудов навстречу кровеносной системе плаценты. Вероятно, существуют и другие, пока не известные функции данной ЭЭС.

Важной биологической особенностью развития млекопитающих, в том числе приматов и человека является опережающий рост ЭЭС и быстрое развитие плаценты гемохориального типа. Это достигается ранним и мощным развитием поверхностного слоя бластоцисты — трофобласта, необходимого для успешной ее имплантации в эндометрий, а также последующим стремительным ростом ветвистого хориона.

Перечисленные выше ЭЭС имеют либо временный или провизорный характер (провизорные органы — желточный мешок, аллантоис), либо, напротив, интенсивно развиваются в эмбриональном периоде и наращивают свои многообразные функции в фетальном периоде, вплоть до рождения ребенка (плацента, пуповина, плодные оболочки). В эмбриологических и акушерских исследованиях ЭЭС уделяется явно меньше внимания, чем они заслуживают. Именно их опережающий рост обеспечивает оптимальные условия жизнедеятельности плода человека.



## 2.1 Половые клетки

### 2.1.1. Мужские половые клетки

**М**ужская половая клетка (сперматозоид) была открыта студентом Гамом и описана Антонио Левенгуком в 1677 г. с помощью первого микроскопа. Долгое время оплодотворяющая способность приписывалась жидкой части спермы, сперматозоиды считались случайными элементами, чуть ли не “паразитами”. Лишь к концу XIX века была установлена роль сперматозоидов в оплодотворении яйцеклетки.

Сперматозоид человека — нитевидная клетка, состоящая из головки, шейки и хвостика (рис. 2.1). Ядро содержит 23 хромосомы, причем 50% сперматозоидов содержат X-хромосомы, определяющие женский пол, а остальные 50% — Y-хромосомы, определяющие мужской пол.



**Рис. 2.1.** Сперматозоид человека  
1 - головка; 2 - шейка; 3 - хвост

Сперматозоиды, содержащие X-хромосому, менее подвижны. Объем эякулята (студенистая масса, представляет собой смесь секрета яичек, предстательной и купферовских желез и семенных пузырьков) в норме составляет от 3 до 5 мл и зависит от возраста, питания и интенсивности половой жизни мужчины. В нем находится около 200 млн. сперматозоидов. Для оплодотворения необхо-

димо не менее 150 млн. сперматозоидов при их концентрации в 1 мл спермы — свыше 60 млн. Продолжительность жизни сперматозоидов составляет 48 часов.

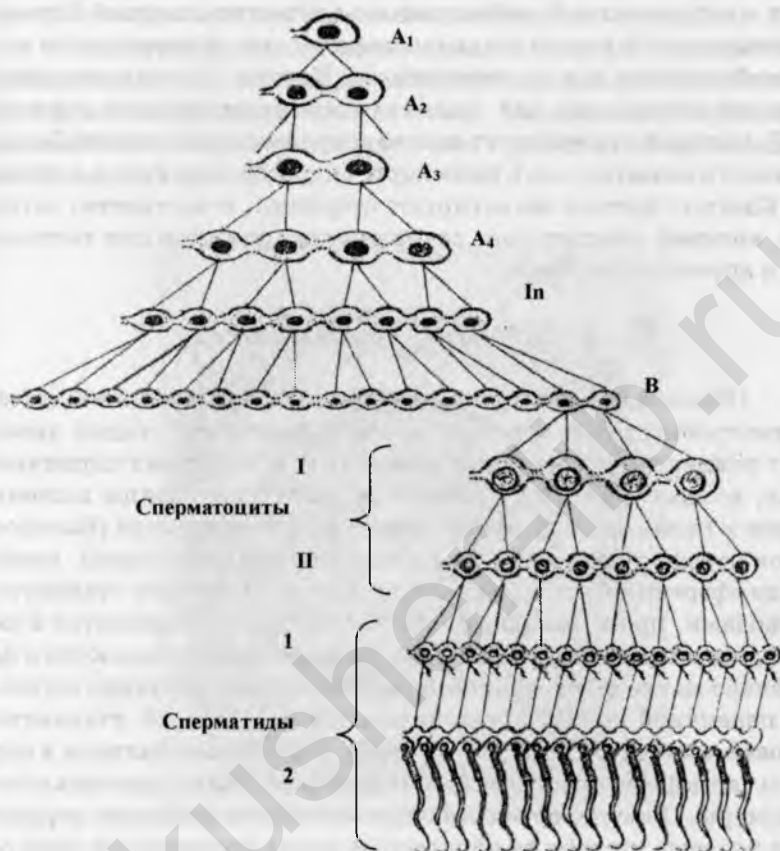
*Сперматогенез.* Дифференцировка половой железы по мужскому типу начинается на 6-й неделе эмбриогенеза с прорастания мезенхимы между эпителием половых валиков и основаниями отходящих от него половых шнуров. Проросший слой мезенхимы превращается в капсулу семенника (белочную оболочку), а половые шнуры — в семенные канальцы и сеть семенника, которые позднее соединяются друг с другом. В постнатальном периоде гонобласты в семенных канальцах превращаются в сперматогенный эпителий, а эпителий половых шнуров — в поддерживающие клетки (клетки Сертоли).

Образование спермы происходит внутри извитых семенных канальцев, которые занимают более 97% объема яичек. Время развития сперматозоидов до зрелых форм составляет около 72 часов. В сперматогенезе различают четыре последовательные стадии: размножение, рост, созревание и формирование (рис. 2.2).

Размножение начинается с исходных клеток - стволовых сперматогоний. Они относительно мелкие по величине и округлые по форме и прилежат к базальной мембране. Путем митотического деления сперматогонии обеспечивают воспроизводство клеток двух типов: формирующих резерв будущих стволовых клеток и развивающихся в сперматозоиды. Наличие резервных клеток и их способность к делению жизненно важны для сохранения способности оплодотворения. Воспроизводство сперматогоний поддерживает сперматогенез в пределах фиксированного времени, этот интервал составляет 16 суток. В результате повторных делений дочерние клетки оттесняются от базальной мембраны, перемещаются внутрь канальца, перестают делиться и вступают во второй период — период роста. В результате попарного объединения гомологичных хромосом и последующего их удвоения общее количество хромосом составляет 92, а располагаются они по 4 хроматиды вместе, составляя тетрады. Клетки, закончившие рост, называются сперматоцитами 1-го порядка.

Сперматоциты 1-го порядка вступают в период созревания, в течение которого они делятся митозом на 2 сперматоцита 2-го порядка с диплоидным набором хромосом. Без предварительного удвоения количества хромосом сперматоциты 2-го порядка сразу же проходят второе мейотическое деление, в результате чего получается 4 сперматиды с гаплоидным набором хромосом (23 хромосомы). Сперматиды больше не делятся, а превращаются в зрелые

## Сперматогонии



**Рис. 2.2.** Схема сперматогенеза

- A<sub>1</sub> - первая дочерняя клетка разделившегося митозом гонозита - первичные сперматогонии; A<sub>2</sub>-A<sub>4</sub> - недефинитивные сперматогонии;  
 In - промежуточные сперматогонии; B - дефинитивные сперматогонии;  
 I - сперматоциты I-го порядка; II - сперматоциты II-го порядка;  
 1 - сперматиды; 2 - зрелые сперматозоиды.

сперматозоиды. Этот процесс происходит в период формирования, когда сперматиды претерпевают существенные структурные изменения: образование головки сперматозоида, смещение ядра к периферии, сгущение ядерного хроматина и формирование двигательного аппарата, появляющегося на последней стадии сперматогене-

за. Созревание сперматид происходит в тесной связи с клетками Сертоли. Путем формирования особых соединений между клеточными мембранами они образуют гематотестикулярный барьер, обеспечивающий в канальцах специфическую гормональную среду, необходимую для сперматогенеза. Клетки Сертоли являются клетками-мишенями для фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который стимулирует синтез андрогенсвязывающего белка, играющего важную роль в транспорте андрогенов из яичка в придаток. Клетки Сертоли секретируют стероиды, в частности, эстрадиол, который обеспечивает возможность ароматизации тестостерона и других андрогенов.

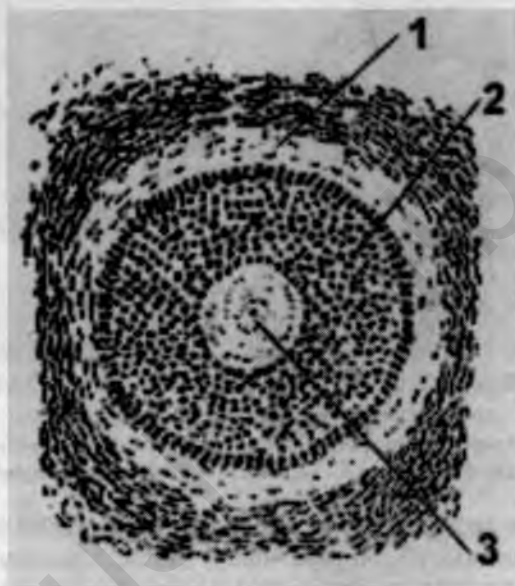
### 2.1.2. Женские половые клетки

Образование яичников у эмбриона начинается на 8 неделе внутриутробного развития. После индифферентной стадии происходит усиленное разрастание мезенхимы в основании первичной почки, вследствие чего разрушаются дистальные концы половых шнуров и канальцы первичной почки. Мезонефральный (Вольфов) проток атрофируется, а парамезонефральный (Мюллеров), наоборот, дифференцируется. Верхние части этих протоков становятся яйцеводами, проксимальные концы которых расширяются в воронку, охватывающую яичник. Дистальные концы сливаются и дают начало матке и влагалищу. В развивающемся яичнике остатки тела первичной почки, представленного мезенхимой, становятся мозговой частью. От зачаткового эпителия половых валиков в корковую часть формирующегося яичника продолжают вращать половые шнуры. Постепенно вращающаяся мезенхима разделяет верхние части половых шнуров на яйценозные шары, содержащие один гонцит, окруженный слоем целомического эпителия. Впоследствии яйценозные шары дифференцируются в первичные (примордиальные) фолликулы, состоящие из ооцита 1-го порядка, окруженного одним слоем плоских фолликулярных клеток. К моменту рождения в корковом слое яичника содержится около 300–400 тыс. первичных фолликулов, в каждом из которых заложено по одной (редко две) половой клетке. Каждый первичный фолликул может достигнуть полного развития и дать яйцеклетку, годную для оплодотворения. Однако в течение всего периода половой зрелости женщины полностью созревает лишь 400–500 фолликулов.

Остальные первичные фолликулы погибают, при этом сначала погибает яйцевая клетка, затем фолликулярный, или зернистый, эпителий подвергается жировому перерождению и вакуоли-

зации, жидкость фолликула всасывается, полость его запустевает и облитерируется прорастающей ее соединительной тканью. Процесс гибели фолликулов называется атрезией фолликулов.

Развитие фолликулов начинается с деления фолликулярных клеток и превращения их из первоначально плоских в кубические, а затем в высокопризматические. Размножающиеся клетки, называемые теперь зернистыми, или гранулезными, заполняют весь фолликул (рис. 2.3).

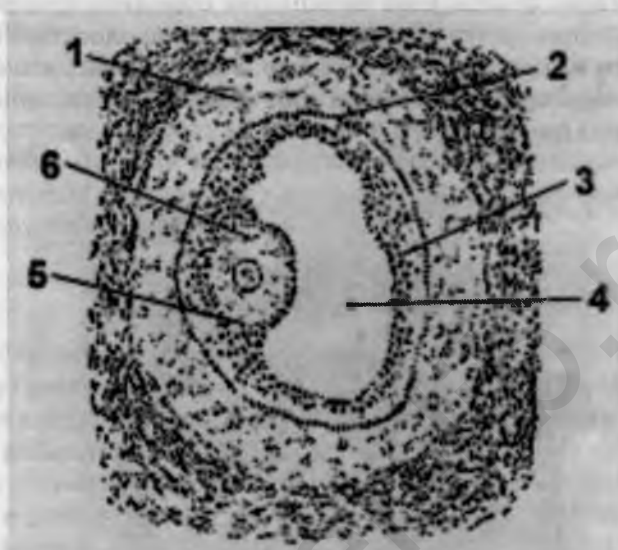


**Рис. 2.3.** Фолликул в начальной стадии созревания

1 - соединительнотканная оболочка фолликула; 2 - зернистые клетки фолликула;  
3 - яйцевая клетка

По мере дальнейшего развития жидкость, продуцируемая зернистыми клетками, начинает раздвигать и оттеснять их к периферическим слоям фолликула. Внутри фолликула образуется полость, заполненная фолликулярной жидкостью. Сам фолликул становится большим по объему, растягивается и из компактного превращается в полое образование, называемое зрелым фолликулом, или графовым пузырьком. Развивающийся фолликул тормозит созревание других фолликулов, которые, в результате, подвергаются атрезии. Зрелый фолликул имеет диаметр до 1 см, окружен снаружи фиброзной соединительной тканью, состоящей из двух

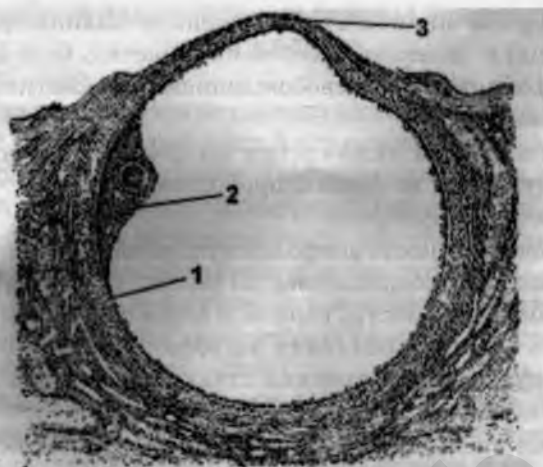
слоев: наружного тонкого слоя плотной соединительной ткани и внутреннего, богатого сосудами и состоящего из крупных соединительнотканых клеток (рис. 2.4).



**Рис. 2.4.** Фолликул в стадии образования фолликулярной полости

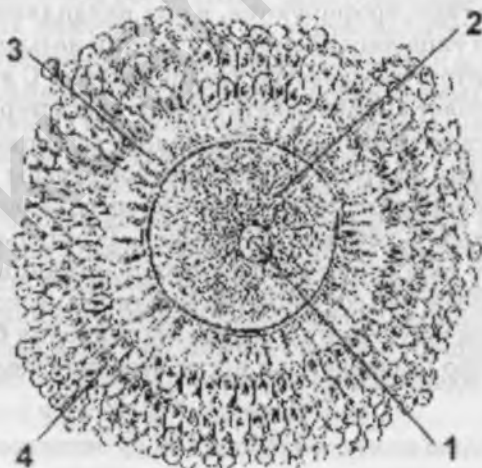
- 1 - соединительнотканная (наружная) оболочка ;  
 2 - соединительнотканная (внутренняя) оболочка; 3 - зернистые клетки;  
 4 - полость фолликула; 5 - яйценосный бугорок; 6 - яйцеклетка

Внутренний слой полости фолликула выстлан несколькими рядами эпителиальных клеток, образующих зернистую оболочку. В одном месте фолликула зернистые клетки, скапливаясь в значительном количестве, образуют холмик, обращенный внутрь фолликула — яйценосный бугорок, куда заключена яйцевая клетка. Она окружена тремя оболочками: желточной, являющейся поверхностным слоем цитоплазмы яйцеклетки, толстой блестящей оболочкой — продукт жизнедеятельности фолликулярного эпителия и лучистым венцом - лучеобразно расположенными в два-три слоя зернистыми клетками, непосредственно прилегающими к яйцеклетке. Зернистые клетки играют большую роль в питании яйцеклетки, а образующаяся фолликулярная жидкость приводит не только к увеличению размеров граафова пузырька (рис. 2.5), но и к чрезмерному растяжению выдающегося над поверхностью яичника его полюса.



**Рис. 2.5.** Созревший графов пузырек перед разрывом  
1 - зернистые клетки; 2 - яйценосный бугорок; 3 - истонченный яичниковый эпителий - место будущего разрыва фолликула

Покрывающая его белочная оболочка растягивается, обезкровливается, истончается и, наконец, разрывается. Происходит вскрытие графова пузырька и освобождение зрелой яйцеклетки (рис. 2.6).



**Рис. 2.6.** Зрелая яйцеклетка женщины  
1 - яйцеклетка; 2 - желточная оболочка;  
3 - блестящая оболочка; 4 - лучистый венец

Фолликулярная жидкость под давлением изливается из места разрыва (стигма) и увлекает за собой яйцеклетку. Описанный процесс разрыва фолликула с высвобождением яйцеклетки носит название “овуляция”.

С выходом яйцеклетки из фолликула завершается внутрифолликулярная ее жизнь, продолжающаяся 14–15 дней, и начинается внефолликулярная.

Продолжительность внефолликулярной жизни яйцеклетки — менее 24 часов. Освободившаяся из фолликула яйцеклетка оказывается в брюшной полости, вернее, в воронке одной из труб, что создает возможность ее попадания в просвет трубы. После вскрытия граафова пузырька внутренняя стенка спадается в складки, а сама полость заполняется кровью.

В это же время начинается энергичное развитие и размножение зернистых клеток, которые теперь носят название лютеиновых и продуцируют прогестерон. Образовавшееся на месте лопнувшего фолликула тело превращается во временный орган внутренней секреции — желтое тело, в развитии которого различают следующие стадии:

1) пролиферации и васкуляризации (быстрое размножение фолликулярных клеток бывшего зернистого слоя и вращание между ними капилляров из внутреннего сосудистого слоя);

2) стадия железистого метаморфоза (клетки фолликулярного эпителия сильно гипертрофируются, в них накапливается желтый пигмент - лютеин типа липохромов, эти клетки называют лютеиновыми. Объем желтого тела быстро увеличивается. С этого момента желтое тело начинает вырабатывать гормон прогестерон;

3) стадия расцвета (период интенсивного функционирования). Дальнейшая судьба желтого тела зависит от судьбы яйцеклетки. Если она не была оплодотворена, то весь процесс заканчивается гибелью желтого тела в течение 12–15 дней. В результате на месте бывшего желтого тела остается соединительнотканый рубец - белое тело (*corpus alba*). Оно сохраняется в яичнике несколько лет, затем рассасывается и исчезает. В случае наступления беременности желтое тело быстро развивается и носит название желтого тела беременности.



## 2.2. Морфофункциональные основы эндометриального цикла

Регуляция эндометриального цикла — это четко скорректированный процесс, требующий содружественной эндокринной продукции различных отделов ЦНС, яичников и эндометрия. Ниже приводится описание структурной перестройки эндометрия, происходящей в течение типичного 28-дневного цикла; нумерация дней цикла начинается с первого дня менструации, которая продолжается в среднем 2–3 суток. Затем отмечается пролиферативная фаза восстановления эндометрия (14 дней), а после овуляции — прогестационная фаза (14 дней).

**Пролиферативная фаза.** После менструальной деструкции и отторжения 2/3 функционирующего (спонгиозного) слоя эндометрия начинается стремительное восстановление поверхностного слоя маточного эпителия и на 5-й день, то есть спустя двое суток после менструации внутренняя эпителиальная поверхность эндометрия восстанавливается. Одновременного из оставшегося базального слоя начинается рост эндометриальных желез, стромы и питающих кровеносных сосудов в направлении к просвету матки. Несколько факторов роста специфически экспрессируются во время пролиферативной фазы, в частности, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF) и семейство инсулиноподобных факторов роста (IGF). Максимальная концентрация рецепторов этих факторов роста на эпителиоцитах наблюдается в конце пролиферативной фазы, перед овуляцией и после этого резко снижается до самых низких уровней, наблюдаемых перед следующей менструацией. Гистологически, на 8-ой день цикла в новообразованном функциональном слое толщиной 2–4 мм видны редко расположенные прямоствольные железы без боковых ветвлений, причем большинство из них не имеют выводных протоков в полость матки. В это время происходит явное увеличение митотической активности, главным образом, в эпителиоцитах желез, а также в эндотелиоцитах новообразованных капилляров стромы. Функциональный слой эндометрия быстро утолщается, но в просветах желез нет секрета, хотя эпителиоциты имеют вид сформированных клеток, с четкой щеточной каймой.

Восстановление функционального (или спонгиозного) слоя эндометрия определяется постепенным увеличением уровня эстрогенов в крови женщины, пик которых приходится на 8–10-й дни цикла. Гиперпластические процессы или урогенитальные инфекции в эндометрии нарушают регулярность расположения желез,

либо сопровождаются воспалительной инфильтрацией стромы, хотя сразу после окончания менструации небольшое количество лейкоцитов регистрируется и в норме. Явное преобладание стромальных элементов эндометрия в пролиферативной фазе цикла обуславливает желательность проведения пайпель- или цуг-биопсии эндометрия на 8–9-й дни, если их задачей является диагностика эндометрита или контроль эффективности проведенной противовоспалительной терапии.

***Прогестационная (секреторная) фаза.*** Максимум концентрации лютеинизирующего гормона в крови женщины на 13–14 дни менструального цикла – это последний гормональный стимул, необходимый для созревания фолликула, поскольку через 24 последующих часа происходит овуляция (см. раздел 2.1). К этому моменту концентрация эстрогенов в крови уменьшается, а концентрация прогестерона — быстро увеличивается. После овуляции толщина функционального слоя достигает 10–12 мм и далее существенно не увеличивается. Ауто- и паракринную регуляцию секреторной фазы осуществляет другой набор факторов роста и цитокинов, которые продолжают действовать и после оплодотворения, если таковое случилось. Эти эффекторные молекулы включают в себя факторы роста из семейства IGF, а также трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), интерлейкин-1 (IL-1) и другие.

Совокупность этих факторов приводит к тому, что в эндометрии, кроме извитости и боковых ветвей эндометриальных желез, появляются первые признаки их функциональной активности или секреции, что отражает реакцию эпителиоцитов на прогестерон, продуцируемый желтым телом одного из яичников. Секреция начинается с появления вакуолей под ядрами эпителиоцитов (базальная вакуолизация); ее пик наступает на 20–21 дни менструального цикла. В это же время железы составляют основную часть эндометрия, они становятся настолько извитыми, что их просветы приобретают пилообразную форму из-за присутствия многочисленных эпителиальных выступов или сосочков.

Одновременно нарастает отек стромы, который достигает максимума на 21-й день — примерный срок начала имплантации бластоцисты при наступлении беременности. К этому же времени приурочено начало процесса прецидуализации, когда увеличивается объем цитоплазмы клеток стромы, окружающих спиральные артериолы. Стромальные фибробласты превращаются в прецидуальные клетки и их цитоплазма приобретает бульшую эозинофильность; они образуют окружающие пласты вокруг артериол и эти пласты распространяются по всему эндометрию. Электронная

микроскопия подтвердила нарастающую секреторную активность эпителиоцитов в эндометриальных железах; с момента овуляции в них появляются секреторные гранулы в апикальных участках цитоплазмы и характерные, очень крупные митохондрии. В прецидуальных стромальных клетках увеличивается количество гликогена в цитоплазме и повышается активность ферментов, в частности, дегидрогеназы, которая находится под контролем прогестерона.

По современным представлениям, влияние стероидов (эстрогены, прогестерон) на эндометрий опосредуется специфическими рецепторами белковой природы с помощью конкурентных отношений этих гормонов. Так, под влиянием нарастающей концентрации прогестерона в крови женщины (прогестационная фаза) происходит снижение содержания рецепторов эстрогенов в ткани эндометрия и, напротив, повышается восприимчивость стромальных клеток к действию прогестерона. Гормон проникает в клетку-мишень путем простой диффузии и связывается в цитоплазме со специфическими рецепторами. После этого связывания гормон-рецепторный комплекс транслоцируется в ядро, где путем взаимодействия с хроматином, ДНК и РНК активизирует синтез белков на экспорт (в эпителиоцитах желез), либо меняет синтез белков (в прецидуальных клетках).

Биологическое значение прогестационной фазы цикла стало понятнее после открытия эндометриальных белков, таких как АМГФ.

АМГФ, или  $\alpha_2$  — микроглобулин фертильности (синонимы: гликоделин, плацентарный протеин — РР14 и другие) открыт отечественными биохимиками Д.Д.Петруниным и Ю.С. Татариновым (1976). В сыворотке крови женщины он выявляется в секреторной фазе цикла (порядка 15–60 нг/мл). Появление АМГФ в экстрактах эндометриальной ткани служит маркером перехода эндометрия из фазы пролиферации в прогестационную фазу.

Его концентрация в эндометрии достигает максимума в последние дни цикла. Иммуногистохимические исследования показали, что АМГФ выявляется с 19–21-го дня цикла в эпителиоцитах желез функционального слоя эндометрия с максимальным иммуноокрашиванием в конце лютеиновой фазы (Waites L. et al, 1988). В дальнейшем, эти результаты были подтверждены Ю.С. Татариновым и соавт. (1990): иммунопероксидазным методом в образцах эндометрия поздней фазы цикла выявлено иммуноокрашивание АМГФ, главным образом, в надъядерной или апикальной части цитоплазмы эпителиоцитов желез.

По данным Ю.С.Татарина и соавт. (1998), Л.В. Посисеевой и соавт. (1992), АМГФ является местным фактором иммунной защиты ФПС, будучи иммуносупрессором (инактиватором) для окружающих иммунных клеток женщины. Топографически АМГФ выявляется всеми поверхностными клетками, выстилающими репродуктивный путь: эпителий цервикального канала, внутриматочный эпителий, маточные железы и трубный эпителий. Гипотетически считается, что АМГФ эндометриального происхождения обуславливает местную иммунную инертность, обеспечивающую продвижение сперматозоидов в цервикальном канале, внутри полости матки и в маточных трубах. Возможно также участие АМГФ непосредственно в оплодотворении яйцеклетки одним из сперматозоидов.

В последние дни прогестационной фазы цикла, если не наступило оплодотворение, концентрация прогестерона быстро падает. Общая толщина эндометрия уменьшается. Предецидуальные клетки стромы разобщаются и, частично, некротизируются. В субэпителиальной зоне появляются расслаивающие, свежие кровоизлияния. Железы долгое время остаются неактивными. С накоплением кровоизлияний в строме эндометрия появляется множество больших гранулярных лимфоцитов, малых лимфоцитов и отдельные сегментоядерные лейкоциты. После отторжения эндометрия эти клетки выполняют роль воспалительного валика на границе некротизированного эндометрия и его сохраненного базального слоя.

Таким образом, в каждом менструальном цикле происходит циклическая структурная перестройка железистого и стромального компонентов эндометрия матки, которая осуществляется гормональной и ауто- или паракриной регуляцией. Она направлена на достижение нескольких целей:

1) обеспечение при пролиферативной фазе восстановления функционального слоя эндометрия после менструации и его готовности к овуляции;

2) прогестационная фаза за счет секреции слизи и АМГФ эпителиоцитами маточных желез, эпителия цервикального канала и труб обеспечивает местные иммуноинертные условия для продвижения сперматозоидов во время полового акта;

3) прогестационная фаза создает морфофункциональную основу для возможной имплантации бластоциты в эндометрий матки.

### 2.3. Хронический эндометрит

Возможность существования хронического эндометрита как одной из органных форм хронического или персистирующего воспаления долгое время подвергалась сомнению, так как он не укладывался в традиционные гистопатологические рамки. Лишь в последние годы морфологическое своеобразие хронического эндометрита стало более понятным, поскольку оно определяется весо-мыми морфо-функциональными особенностями эндометрия (Кузнецова А.В., 2000):

1) наличие циклического отторжения функционального слоя эндометрия во время менструации и его регенерация за счет клеточных элементов базального слоя. В этой связи не следует брать цуг-биопсии эндометрия в последние дни секреторной фазы цикла, то есть в предменструальные дни, так как для них характерны отек стромы, накопление больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. По этим же соображениям для гистологической диагностики хронического эндометрита не подходят менструальные массы и биоптаты, взятые в первые 3–5 дней цикла, поскольку они содержат большое число лейкоцитов. Сама менструация протекает как “реакция отторжения” с образованием краевого воспалительного вала. Поэтому для подтверждения диагноза “хронический эндометрит” лучше всего исследовать цуг-биопсию, взятую на 7–9 день цикла, когда зона отторжения функционального слоя очистилась от некротизированных тканей, а просвет матки покрылся новообразованным эпителиальным слоем.

2) своеобразие клеточного состава эндометрия, в частности, присутствие местной субпопуляции БГЛ и собственные соотношения типов лимфоцитов и их цитокинов. Для нормального эндометрия свойственно равномерное распределение элементов белого ростка крови, преимущественно в глубоких слоях базального слоя. По иммуноморфологическим маркерам — это БГЛ, Т-лимфоциты и макрофаги при наличии лишь единичных В-лимфоцитов.

Еще большие трудности представляет диагностика хронического эндометрита в соскобах из полости матки по поводу спонтанных выкидышей и неразвивающейся беременности.

“Чистый” хронический эндометрит не препятствует зачатию, но имплантация бластоцисты происходит в измененный эндометрий, часто со сдвигами секреторной фазы цикла вследствие вторичных нарушений функции яичников. Наш опыт изучения соско-

бов из полости матки при привычном невынашивании беременности позволил выделить ряд структурных признаков хронического или персистирующего эндометрита (париетального и базального децидуита).

Для **париетального децидуита** характерна диффузная лимфоидная инфильтрация стромы эндометрия, либо наличие очаговых инфильтратов по типу “фолликулов”. Довольно часто отмечается концентрация Т-лимфоцитов (малые лимфоциты при рутинных окрасках) в стенках и адвентиции спиральных артерий (васкулиты). По данной картине невозможно судить об этиологии децидуита, кроме характерного поражения эпителиоцитов маточных желез при верифицированном присутствии в сыворотке крови матери вирусов простого герпеса I и II типов. В этих случаях наблюдается гигантоклеточная трансформация отдельных, обычно выбухающих в просвет эпителиоцитов (не путать их с крупными светлыми клетками в составе эпителия желез — реакцией Ариас—Стеллы). При достаточном объеме цуг-биопсии в париетальном эндометрии вне маточных желез можно отметить поля склероза. Диагноз децидуита подтверждается, как правило, наличием в анамнезе медицинских или спонтанных аборт и внутриматочных контрацептивов.

Отдельного рассмотрения требует такой гистологический признак хронического эндометрита как обнаружение плазматических клеток и единичных полиморфноядерных лейкоцитов в составе париетального эндометрия. Мы склонны считать необязательным выявление плазматических клеток и в то же время придаем особое значение каждому обнаруженному полиморфноядерному лейкоциту, если их наличие сопровождается вышеописанную лимфоидную инфильтрацию.

**Базальный децидуит** имеет свои морфологические особенности, связанные с местными иммунными реакциями вокруг инвазирующего цитотрофобласта и хориального мешка. Хроническое воспаление в маточно-плацентарной области определяется персистированием в тканях, как правило, представителей влагалищного биоценоза (эшерихии, протей, золотистый стафилококк), анаэробных бактерий типа гарднерелл, вибрионов при восходящем пути инфицирования, а также вирусов простого герпеса, цитомегаловируса — при гематогенном инфицировании. В патогенезе хронического базального децидуита следует выделить несколько основных механизмов:

1) персистирование вышеперечисленных инфекционных агентов вызывает постоянное антигенное раздражение, а близость ан-

тигенов условно-патогенных микроорганизмов с тканевыми антигенами организма матери объясняет, с одной стороны, длительное течение базального децидуита, а с другой — бессимптомный его характер;

2) в случаях привычного невынашивания инфекционного генеза в париетальном и базальном эндометрии наблюдаются сопутствующие изменения стероид-рецепторного аппарата, обусловленные чаще вирусным поражением, поскольку во многих таких случаях не удается выявить бактериальную флору. Это сопровождается недостаточностью децидуализации стромы эндометрия;

3) как доказано выше, при нормальной беременности в маточно-плацентарной области происходит смена Th1 (провоспалительных) цитокинов на Th2 (антивоспалительные) цитокины, обеспечивающие преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз и ангиогенез в экстраэмбриональных органах. Возникает гипотеза о том, что персистенция микроорганизмов в эндометрии пролонгирует время действия Th1-цитокинов (IL-1,2, INF- $\gamma$  и TNF- $\beta$ ,  $\nu$ ), которые принимают участие в росте и дифференцировке Т и В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клетки).

В этой связи становится более понятной патоморфологическая картина базального децидуита в соскобах из стенок полости матки. В случаях привычного невынашивания в МПО выявляются микронекрозы двоякого генеза. Одни из них — асептические некрозы среди децидуальных клеток, представленные локусом карioreкиса и карииолизиса; они связаны, вероятно, с активизацией и пролонгированным эффектом Th1-цитокинов, в частности, TNF- $\beta$  и  $\nu$ . Другие — воспалительные микронекрозы с похожим центром, но в окружении воспалительного вала, состоящего из малых лимфоцитов, единичных БГЛ и полиморфноядерных лейкоцитов.

Отмечается также диффузная инфильтрация малыми лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами участков децидуальной ткани непосредственно под слоем фибриноида Рора, то есть в месте контакта якорных ворсин (плацентарный элемент) и материнских децидуальных клеток. В отдельных случаях в этой пограничной зоне образуется сплошной воспалительный вал, приводящий к фактической отслойке плаценты.

В очагах воспаления, помимо некроза децидуальных клеток, явно замедляются процессы инвазии цитотрофобласта, который представлен немногочисленными интерстициальными клетками; очень редко обнаруживается внутрисосудистая инвазия.

Кроме того, во фрагментах МПО часто видны аутоиммунные проявления, описанные выше; это, прежде всего, расслаиваю-

щие кровоизлияния различной давности и тромбозы микрососудов (влияние ВА), децидуальные некрозы (активизация цитотоксических клеток) и другие.

Таким образом, диагностика хронического эндометрита в соскобах из полости матки в случаях привычного невынашивания беременности — довольно сложная задача. Морфолог в своих оценках балансирует на грани гипо- или гипердиагностики воспалительного процесса: с одной стороны, в эндометрии отсутствует привычный набор морфологических признаков хронического продуктивного воспаления, характерного для других органов (возможность гиподиагностики), с другой — велик риск переоценки сопутствующих аутоиммунных проявлений (путь к гипердиагностике).

Более того, идентификация того или иного инфекционного агента вдали от изучаемого объекта — эндометрия — скорее затрудняет, чем облегчает морфологическую диагностику эндометрита. Так, однократное выявление в крови женщины вируса простого герпеса или цитомегаловируса мало информативно (вирусоносительство или остаточная реакция), поскольку для подтверждения их достоверной роли как этиологических факторов эндометрита необходима констатация нарастания титра антител при повторном или многократном анализе.

Столь же малозначимы результаты бактериологических анализов и ПЦР содержимого влагалища, особенно при полноценной функции слизистой пробки цервикального канала, так как выявляемый в мазках набор патогенных и условно-патогенных микроорганизмов характеризует биоценоз влагалища; его не следует экстраполировать на этиологию эндометрита.

Мы рекомендуем использовать для объективной диагностики хронического эндометрита следующие более весомые аргументы: во-первых, результаты вирусологического и бактериологического исследования кусочков эндометрия, взятого в стерильных условиях из соскоба, либо слизи цервикального канала; во-вторых, необходима констатация воспалительных изменений одновременно в париетальном эндометрии и в МПО; в-третьих, особую информационную ценность имеет обнаружение полиморфноядерных лейкоцитов и воспалительных микроабсцессов.



### 3.1. Эмбриогенез человека. Классификация.

**Н**ачиная с XIX века предпринимались неоднократные попытки периодизации развития человека в матке. Первоначально, в качестве основного критерия учитывались внешние признаки и длина зародышей или эмбрионов.

Так, основатель Департамента эмбриологии человека Института Карнеги в Вашингтоне F.Mall (1914) собрал 266 зародышей человека длиной от 2 до 25 мм (далее — коллекция Карнеги) и выделил среди них 14 стадий по фотографиям внешнего вида: для первых 5 стадий были зарезервированы свободные места, поскольку в то время они не были известны. Продолжатель коллекции Карнеги G.Streeter (1920), после ее пополнения в основном за счет эмбрионов обезьян, предложил новую классификацию первых 5-и недель развития человека, начиная с момента овуляции:

- I. Яйцеклетка (в пределах суток с момента овуляции);
- II. Дробящаяся яйцеклетка (1–4 сутки);
- III. Свободная бластоциста (6–7 суток);
- IV. Имплантирующаяся бластоциста (7–8 сутки);
- V. Бластоциста имплантирована, но без образования ворсин (9–11 сутки).

Остальные VI–XXIII стадии или горизонты развития отражали последующее развитие зародышей и эмбрионов до длины 28–30 мм. Согласно многим современным данным, КТР эмбриона, равный 28–30 мм, соответствует 55 дням овуляционного или 69 дням менструального (гестационного, акушерского) срока.

В 80-е годы O'Rahilly P. et.al. (1982, 1987) усовершенствовали классификацию раннего развития человека на основе дальнейшего изучения пополненной и тщательно детализированной коллекции Карнеги; она включает 23 стадии, обозначенные арабскими цифрами: 8 пресомитных стадий от момента оплодотворения (или овуляции) до 18–19 суток (преэмбриональный период), 4 сомитных стадии (с 19–20 до 26-е сутки) и 11 постсомитных стадий (с 27-х суток до конца 8-ой недели). Стадия 23 — это конец 8-ой недели, когда максимальная длина эмбриона достигает 27–32 мм, а его масса соответствует 2,0–2,7 г. В последние годы УЗИ эмбрионов человека подтвердили эти параметры, так как в матке 8-недельный эмбрион

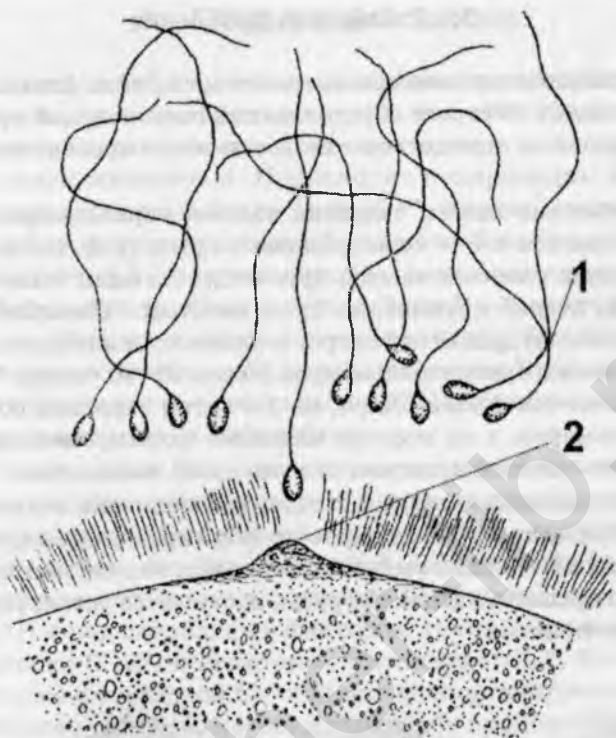
равен в длину примерно 31 мм (10 недель гестационного срока). В дальнейшем изложении этих стадий делается акцент на формировании ЭЭС при краткой характеристике основных структурных изменений зародыша и эмбриона.

### 3.1.1. Стадия 1. Оплодотворение

Оплодотворение — ключевой момент в репродукции человека, осуществляемый путем синхронизации физиологических реакций узнавания яйцеклетки и сперматозоида, взаимодействия их клеточных мембран, слияния двух ДНК и образования пронуклеусов. После полового сношения (коитуса) эякулят попадает во влагалище женщины, преимущественно в задний свод, куда при положении матки в *anteversio* обращена влагалищная часть шейки. Часть эякулята может вытечь из влагалища, но и в удержавшемся во влагалище эякуляте далеко не все сперматозоиды сохраняют жизнеспособность: под действием кислой среды огромное количество сперматозоидов либо гибнет, либо теряет подвижность.

Оставшиеся сперматозоиды проникают в канал шейки матки с его щелочной, благоприятной для сперматозоида рН и уже через полчаса — в полость матки, а через 1–2 часа — в просвет маточной трубы. Сперматозоиды сохраняют оплодотворяющую способность 48 часов. Освободившаяся во время овуляции яйцеклетка попадает в воронку одной из маточных труб, переносится в ампулярную часть трубы, где и происходит оплодотворение, то есть проникновение в яйцеклетку единственного сперматозоида. Под влиянием перистальтических сокращений микроворсинок эпителиоцитов трубы яйцеклетка совершает вращательные движения вокруг своей оси, что является функциональным признаком ее жизнеспособности. Это вращение длится около 12 часов и совпадает с синхронными движениями сперматозоидов. После этого яйцеклетка быстро “стареет” вследствие дистрофических изменений. Считается, что она способна к оплодотворению в узком диапазоне времени, около 12–15 часов.

В ампулярной части левой или правой трубы наиболее активный сперматозоид достигает яйцеклетки, продвигаясь в секрете, выделяемом эпителием трубы под влиянием прогестерона. Происходит вначале его активация (капацитация), а затем — акросомальная реакция. Головка сперматозоида проникает через блестящую оболочку яйцеклетки в направлении к яйценосному бугорку (рис. 3.1.).



**Рис. 3.1.** Проникновение сперматозоида в яйцеклетку  
1 — сперматозоиды; 2 — яйценосный бугорок устремляется навстречу сперматозоиду

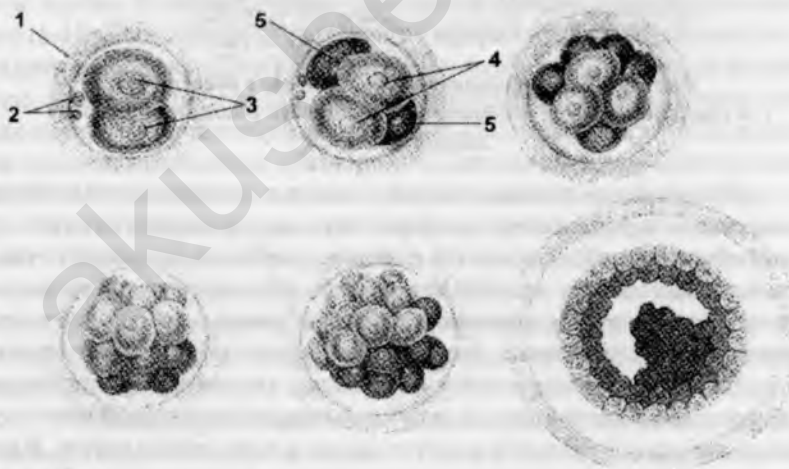
Лизосомные тельца, содержащиеся в головке сперматозоида содержат гидролитические ферменты, которые растворяют локально оболочку яйцеклетки и головка, шейка и промежуточная часть сперматозоида проникает внутрь яйцеклетки. Хвостовая часть участвует в образовании новой мембраны — оболочки оплодотворения (кортикальная реакция), которая препятствует проникновению других сперматозоидов. Распад лизосом и высвобождение ферментов из оставшихся структур сперматозоида активизирует биохимические реакции в цитоплазме и ядре яйцеклетки. Ядра мужских и женских гамет превращаются в пронуклеусы. При их сближении наступает стадия синкариона (слияние двух ядер) и происходит объединение материнских и отцовских половых хромосом и генов, определяющих начало формирования нового организма мужского или женского пола. В целом, на эти сложнейшие трансформации уходят 20–24 часа с момента оплодотворения.

### 3.1.2. Стадия 2. Дробление

Дробление слившегося ядерного материала (шары дробления) происходит по строго обусловленной генетической программе через сутки после оплодотворения и в течение последующих трех дней.

Дробление зиготы человека полное, неравномерное, асинхронное, скорость его — одно деление в сутки (рис. 3.2.). Первые два blastomeres уже отличаются друг от друга: один “темный”, более мелкий, второй крупнее, но более светлый. “Светлые” blastomeres (наружные) дробятся быстрее и одним слоем обрастают “темные”, при этом формируется морула (через 50–60 часов). Через 40 часов появляются 4 blastomeres, на 4-е сутки зародыш состоит из 7–12 blastomeres, а из морулы начинает формироваться ранняя blastocysta — полый пузырек, заполненный жидкостью.

Следовательно, стадия 2 развития человека занимает 2–3 суток от образования blastomeres до формирования морулы, насчитывающей 28–32 blastomeres. За это время морула медленно продвигается в просвете маточной трубы, достигая ее устья, то есть выхода в полость матки.



**Рис. 3.2.** Схема дробления яйца с образованием морулы

1 — блестящая оболочка; 2 — полярные тельца; 3 — шары дробления;

4 — светлые шары, образующие наружный слой; 5 — темные шары, образующие внутренний слой. В конце возникает ранняя blastocysta

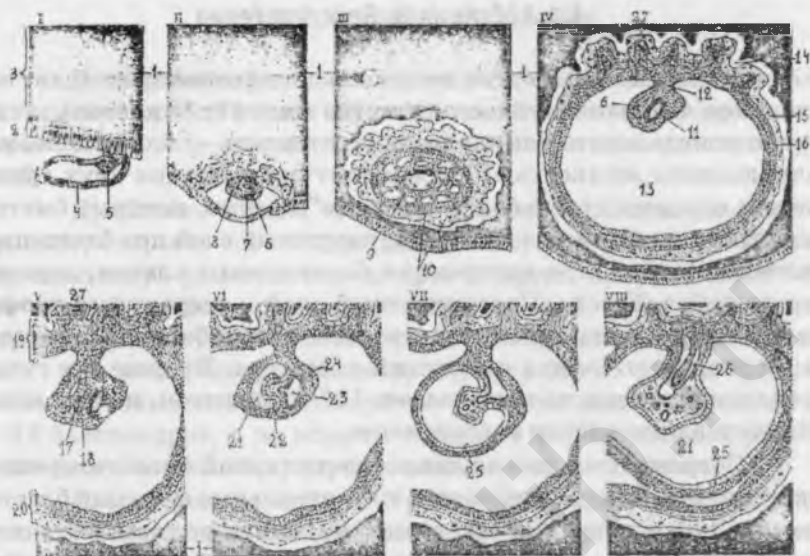
### 3.1.3. Стадия 3. Бластулогенез

В течение 4–5-х суток после оплодотворения происходит переход морулы в раннюю бластоцисту (на этапе 32–58 клеток), когда внутри конгломерата клеток возникает полость — бластоцелла, наполняющаяся жидкостью. Происходит поляризация двух групп клеток: поверхностные более “светлые” клетки, которые быстро уплощаются и формируют тонкий, наружный слой под блестящей оболочкой (рис. 3.2.) и внутренние, более темные клетки, дающие начало эмбриобласту. Поверхностный слой — первичный трофобласт, — его клетки являются стволовыми для большинства клеток хориального мешка и будущей плаценты. В конце 5-х суток свободная бластоциста насчитывает 107–110 клеток, из них лишь 10% составляют клетки эмбриобласта.

Современные достижения молекулярной биологии репродукции позволили расшифровать т.н. сигнальные функции бластоцисты, находящейся в просвете матки, вблизи от устья маточной трубы. Оказалось, что поверхностный слой трофобласта способен продуцировать небольшое количество хорионического гонадотропина (hCG) и ряд сигнальных факторов, таких как ранний фактор беременности (PAF) и некоторые цитокины (IL-1, IL-8). Иными словами, уже в свободной бластоцисте функционирует сигнальная молекулярная система, которая запускает процесс гестационной перестройки близлежащего маточного эпителия как подготовительный этап для ее имплантации. В конце стадии 3 бластоциста частично освобождается от блестящей оболочки и обнажает рецепторную поверхность трофобластического слоя.

### 3.1.4. Стадия 4. Фиксация бластоцисты

Сопряженные по времени и месту реакции бластоцисты и ближайшего эндометрия приводят к фиксации или спайке бластоцисты с маточным эпителием, где ослабевают молекулярные механизмы, обуславливающие его устойчивость как типичного покровного слоя. Это касается, главным образом, экспрессии адгезивных белков-интегринов, которая уменьшается под влиянием сигнальных факторов бластоцисты; возникает т.н. “окно внедрения” на небольшом участке маточного эпителия в промежутке от 20 до 24-го дня менструального цикла или на 6-ой день после оплодотворения. Одновременно активизируется трофобластический слой бластоцисты в месте ее фиксации к маточному эпителию (рис. 3.3., I).



**Рис. 3.3.** Схема последовательных стадий развития эмбриона человека

I — 6 суток; II — 7,5 суток; III — 11,5 суток; IV — 14 суток;

V — 15-17 суток; VI — 18 суток; VII — 25 суток; VIII — 40 суток.

1 — эндометрий; 2 — эпителий эндометрия; 3 — собственный слой слизистой оболочки матки (эндометрия); 4 — трофобласт; 5 — эмбриобласт;

6 — амниотический пузырек; 7 — эндодерма; 8 — внезародышевый целом;

9 — внезародышевая мезенхима (мезодерма); 10 — хориальный эпителий; 11 — желточный пузырек; 12 — амниотическая ножка;

13 — экстрацеломическая полость; 14 — лакуны с материнской кровью;

15 — симпластические комплексы; 16 — цитотрофобласт; 17 — хордальный отросток; 18 — зародышевая мезодерма; 19 — ворсинчатый хорион;

20 — гладкий хорион; 21 — амнион; 22 — туловищная складка;

23 — желточный мешок; 24 — тело зародыша;

25 — амниотическая оболочка; 26 — аллантаис.

### 3.1.5. Стадия 5. Инвазия бластоцисты

Внедрение бластоцисты через маточный эпителий вглубь эндометрия происходит в течение 7–12 суток после оплодотворения, причем этот самый сложный процесс далеко не расшифрован и до сих пор называется “биологическим парадоксом”, поскольку речь идет о слиянии трофобластического слоя бластоцисты с маточным эпителием, то есть двух различных по наследственным и иммунологическим свойствам типов эпителия. Специализированные гены

активизируют пролиферацию трофобластических клеток в зоне фиксации бластоцисты — образуются синцитиотрофобластические комплексы, которые способны продуцировать семейство протеолитических ферментов — цинкзависимых матриксных металлопротеаз (ММП), которые последовательно лизируют эпителиальные клетки, базальный слой маточного эпителия, коллагеновые волокна и другие компоненты стромы эндометрия, тем самым “протравливая” путь инвазирующим симпластическим комплексам (рис. 3.3., II).

Быстрому прохождению маточного эпителия способствует также имплантационный коллапс полости бластоцисты. Контакт со стромой эндометрия активизирует митотическую активность трофобластических клеток, которые продуцируют большое количество симпластических комплексов, составляющих плотный трофобластический щит в месте погружения бластоцисты. Важно подчеркнуть, что имплантация бластоцисты возможна только при наличии местных механизмов, противодействующих ее отторжению. Кроме возможного влияния hCG, этому способствует интенсивная секреторная деятельность эндометриальных желез в зоне имплантации, поскольку эпителиоциты продуцируют эндометриальный белок АМГФ в течение прогестационной фазы цикла, а также до 35-го дня беременности. Этим обеспечивается местная иммуносупрессия окружающих воспалительных клеток матери и довольно быстрое погружение бластоцисты вглубь эндометрия. Так, на 7,5 сутки (п.о.) она проникает через маточный эпителий (рис. 3.3., II), на 11,5 сутки бластоциста погружается полностью и маточный эпителий над ней регенерирует (рис. 3.3., III).

Таким образом, стадия 5 представляет собой первый наиболее важный этап анатомической консолидации репродуктивной системы, когда ее новый элемент — бластоциста — имплантируется вглубь эндометрия и продолжает там свое дальнейшее развитие. Бластоциста после погружения уже называется зародышем, который окружен хориальным мешком; между ними образуется внезародышевая мезодерма.

### 3.1.6. Стадия 6. Начало плацентации

Дальнейшее развитие зародыша определяется формированием зародышевого диска и опережающим ростом ранней плаценты в течение 13–15-го дней после оплодотворения. Пролиферирующий цитотрофобласт проникает из стенки хориального мешка среди лакун окружающего щита и образует первичные ворсины или

клеточные колонны в том месте, где хориальный мешок максимально погружен в эндометрий. По мере развития зародышевого диска (рис. 3.3., II и III), состоящего из двух зародышевых листков: внутреннего — эндодермы и внешнего — эктодермы, возле него возникают две небольших полости. К наружному листку примыкают амниотический пузырек, а к внутреннему — желточный мешок (рис. 3.3., III и IV).

Обособляющаяся амниотическая полость ротирует зародышевый диск так, что его продольная ось ориентируется в сторону развивающихся первичных ворсин плаценты и соединяется посредством амниотической ножки со стенкой хориального мешка. Однако, зародышевый диск и окружающие его полости занимают лишь небольшую часть полости хориального мешка; большую его часть составляют рыхлорасположенные клетки внезародышевой мезенхимы (мезодерма) и содержащаяся там жидкость. Вместе они составляют экстрацеломическую полость (рис. 3.3., IV).

Следовательно, стадия 6 характеризуется быстрым ростом, прежде всего ЭЭС, таких как хориальный мешок, зачатки амниотической полости и желточного мешка, экстрацеломическая полость, первичные ворсины плаценты, в то время, когда собственно зародышевый диск состоит лишь из двух листков.

### 3.1.7. Стадия 7. Внезародышевые полости

За последующие 15–17 сутки диаметр хориального мешка быстро увеличивается до 5 мм, а длина зародышевого диска достигает 0,9 мм. Внезародышевая мезенхима мигрирует в основания первичных ворсин, оттесняя цитотрофобластические клетки в дистальные отделы. Возникают вторичные ворсины (или мезенхимальные ворсины), которые постепенно покрываются снаружи синцитиотрофобластом. По периферии цитотрофобластического щита составляющие его клетки сохраняют высокие инвазивные свойства, разрушают эпителий маточных желез, а также окружающие материнские капилляры и синусоиды. В результате небольшие порции материнской крови оказываются в первичном межворсинчатом пространстве. Но кровь поступает под небольшим, капиллярным давлением, поэтому складывающиеся гемохориальные взаимоотношения обеспечивают только местные метаболические потребности внезародышевых частей.

Внутри хориального мешка наибольшее развитие приобретает желточный мешок, высланный эпителием эндодермального происхождения и превышающий по диаметру амниотическую по-



лость вместе с зародышевым диском (рис. 3.3., V). По другую сторону диска быстро формируется амниотическая полость, которая огибает тело зародыша, особенно в головной его части и в области амниотической ножки. В самом зародышевом диске активизируется вторая фаза гастрюляции: между наружным и внутренним листками проникает внезародышевая мезенхима и дает начало третьему зародышевому листку — мезодерме. Примерно в это же время возникает аллантоис - эпителиальный вырост, проникающий из основания желточного мешка вглубь амниотической ножки — будущей пуповины.

### 3.1.8. Стадия 8. Начало маточно-плацентарного кровотока

В период 17–19-х суток продолжается рост диаметра хориального мешка с дальнейшей его дифференцировкой на два отдела: гладкий хорион — истончающийся его сегмент, взбухающий в полость матки, и ветвистый хорион, где продолжается экспансия мезенхимы в дистальные сегменты клеточных колонн и образование типичных мезенхимальных ворсин, со сплошной оболочкой из цито- и синцитотрофобласта. В них появляются боковые ветви и, соответственно, увеличивается объем межворсинчатого пространства. В противоположность этому, в области гладкого хориона ветвления ворсин не отмечается.

Исследуя материал мини-абортов (17–18 сутки после оплодотворения) удалось определить время вскрытия первых устьев спиральных артерий в области ветвистого хориона (Милованов А.П., 1999).

Оказалось, что инвазирующий цитотрофобласт продвигается в более глубокие отделы эндометрия, проникает в стенки спиральных артерий, выделяет протеолитические ферменты, такие же, как на этапе имплантации бластоциты (см. стадия 5), лизирует эластомышечные компоненты стенок артериол и вызывает вскрытие их просветов в сторону межворсинчатого пространства.

Следовательно, морфологически документировано начало важнейшего процесса гестационной перестройки узких спиральных артериол, продолжающихся в капиллярную сеть базального эндометрия, в особые маточно-плацентарные артерии с широкими просветами и устьями, открывающимися в межворсинчатое пространство. Тем самым решен многолетний спор о начале маточно-плацентарного кровотока (17–18 сутки после оплодотворения), поскольку современные ультразвуковые диагностические приборы с цветовым картированием позволяют визуализировать первые ма-

точно-плацентарные артерии на 18–19 дни п.о. Вскрытие даже нескольких спиральных артерий резко увеличивает приток материнской артериальной крови в межворсинчатое пространство развивающейся плаценты.

В более оптимальных условиях питания продолжается дифференцировка зародышевых листков; на 18-ый день обособливается нервная пластинка — зачаток всей нервной системы. Из первичной мезодермы развиваются дорсальная, промежуточная, головная, соматическая и висцеральная мезодерма, из висцеральной мезодермы возникают парные зачатки сердца, расположенные под зачатком глотки.

В ЭЭС происходит быстрый рост амниотической полости и, особенно, желточного мешка, которые занимают уже существенную часть полости хориального мешка, оттесняя к периферии внезародышевую мезенхиму и содержимое экстрацеломической полости (рис. 3.3., V).

В отношении слизистой оболочки матки важно подчеркнуть, что по мере развития беременности и возрастания продукции желтым телом яичника прогестерона активизируются процессы децидуализации стромальных клеток эндометрия как вокруг хориального мешка, так и в париетальной части эндометрия (формирование децидуальной оболочки). Однако, в строме эндометрия выявляются главным образом децидуальные клетки промежуточного типа. Они сохраняют форму фибробластов, но превосходят их в диаметре околядерной зоны (около 12–15 мкм), то есть за счет увеличения доли цитоплазмы. Железистый компонент эндометрия соответствует пролонгированной секреторной фазе цикла; в эпителиоцитах желез продолжается синтез эндометриального белка АМГФ.

Таким образом, приведенные выше стадии развития человека включает в себя важнейшие процессы бластулогенеза, имплантации и быстрого формирования ЭЭС при наличии относительного отставания развития зародышевого диска. Принципиально важным моментом является опережающее развитие ветвистого хориона или ранней плаценты, где инвазивный рост цитотрофобласта приводит к вскрытию просвета первых спиральных артериол и обуславливает начало маточно-плацентарного кровотока в межворсинчатом пространстве. В терминологическом отношении стадии 5, 6, 7 и 8 лучше называть зародышевым периодом, возникающие ЭЭС — хориальным мешком, амниотической полостью, а собственно трехслойный зародышевый диск — зародышем.

### 3.1.9. Стадия 9. Сокращения сердца

Период с 19 по 21-е сутки является началом эмбриогенеза человека, так как он характеризуется формированием тела эмбриона, зачатков основных органов и появлением сомитов — парных бугорков, лежащих по обе стороны от хорды. Эти валики по ходу будущего позвоночного ствола знаменуют собой сегментацию производных мезодермы и являются внешними ориентирами для эмбриологов для уточнения гестационного срока.

При изложении дальнейшего развития человека следует исключить термин “зародыш” и заменить его на более адекватное определение “эмбрион”. ЭЭС продолжают опережать развитие эмбриона. Так, одновременно с дальнейшей инвазией цитотрофобласта в строме ворсин плаценты начинается ангиогенез, который характеризуется появлением из мезенхимальных клеток скоплений ангиобластов; в дальнейшем, они группируются в тяжи.

Внутри тяжей, или почек, появляется просвет и они становятся первичными капиллярами, которые начинают объединяться в общую сеть в строме ворсинчатого дерева. Однако, эта примитивная капиллярная сеть развивается аутохтонно, то есть отдельными фрагментами; они не соединены на первых порах с аналогичной сетью в стенке хордального мешка, а просветы капилляров пусты.

Одновременно опережающим ростом отличается и другая ЭЭС — желточный мешок, в стенке которого среди скоплений мезодермальных клеток образуются кровяные островки — первичные очаги кроветворения; из них формируется капиллярная сеть мешка.

Происходят изменения в связях между эмбрионом и окружающими оболочками; быстро растущая амниотическая полость огибает тело эмбриона и частично надвигается на устье желточного мешка, оттесняя его к зачатку пуповины. Эмбрион оказывается в двойном защитном поясе: во внутренней полости с амниотической жидкостью и во внешней оболочке из экстраэмбрионального целома.

В эмбрионе происходят сложные процессы дифференцировки нервной пластинки (нейруляция), кишечной трубки и сегментация мезодермы с образованием первых сомитов.

Но быстрее всех формируется зачаток сердца посредством слияния парных эндокардиальных трубок в одну полость — образуется примитивное трубчатое сердце, способное к сокращениям. Современные экосканеры регистрируют первые сердечные сокращения на 20–21-е дни п.о., однако это скорее репетиция, трениров-

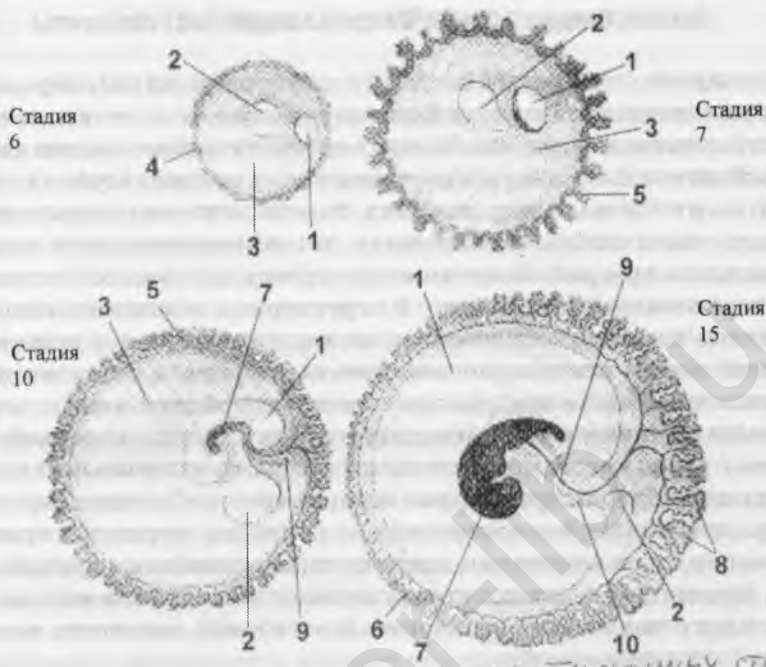
ка миоэпикарда, а не начало постоянной циркуляции крови, так как кровеносная система эмбриона только формируется. В целом, хориальный мешок с эмбрионом внутри достигает в диаметре 12 мм, а длина эмбриона — 0,8 мм.

### 3.1.10. Стадия 10. Эмбриональная циркуляция крови

В течение 22–23-х суток продолжается развитие ворсин плаценты в дистальном направлении; покрывающий их синцитиотрофобласт продуцирует основной плацентарный гормон — hCG и многочисленные плацентарные белки. Продолжается слияние фрагментов капиллярной сети ворсин и стенки хориального мешка. Одновременно с появлением капилляров-синусоидов на месте будущих магистральных сосудов эмбриона происходит слияние их с возникающей сосудистой системой желточного мешка и соединение ее с сердечной трубкой, которая образует петлю (сигмовидное сердце) как первый этап формирования дефинитивного типа его строения. Постоянные сокращения сердца и поступающие из желточных очагов кроветворения ядерные эритроциты (эритробласты) способствуют быстрому образованию гемодинамических связей и способствуют возникновению артериальных и венозных магистралей в теле эмбриона. По ходу обособляющейся кишечной трубки возникают зачатки щитовидной железы, трахеи, пищевода, печени и поджелудочной железы.

По мере образования аллантаоиса — выроста из основания желточного мешка (новая ЭЭС) — от двух спинных аорт ответвляются две аллантаоисные артерии (рис. 3.4., стадия 9), которые вместе с аллантаоисом устремляются в короткий зачаток пуповины навстречу капиллярной сети в составе подлежащей стенки хориального мешка, которая в этом месте трансформируется в хориальную пластинку плаценты. В этом заключается очередной этап перестройки хориального мешка, который уже заметно выбухает в полость матки. Окружающий его эндометрий подразделяется на три отдела:

- 1) decidua capsularis — тонкая полоска эндометрия между выбухающей частью хориального мешка и маточным эпителием;
- 2) decidua basalis — эндометрий под развивающейся плацентой;
- 3) decidua parietalis — остальной эндометрий — вне зоны расположения хориального мешка.



**Рис. 3.4.** Схема развития экстраэмбриональных структур

1 — полость амниона; 2 — желточный мешок; 3 — экстраэмбриональный целом; 4 — трофобласт; 5 — первичный хорион; 6 — истинный хорион; 7 — зачаток эмбриона; 8 — ворсинки истинного хориона (будущий ветвистый хорион); 9 — аллантаис и его сосуды; 10 — зачаток пуповины

Амниотическая полость продолжает увеличиваться в сторону зачатка пуповины и над головной частью эмбриона — в сторону устья желточного мешка (рис. 3.4., стадия 9), который сохраняет значительный диаметр, но располагается уже на тонкой ножке; посредством ножки он сохраняет связь со срединной частью первичной кишки, то есть с внутренней средой эмбриона.

В целом, диаметр хориального мешка составляет уже 15 мм, теменно-каудальный размер эмбриона достигает 2–3 мм. По ходу будущего позвоночника определяется от 6 до 12 сомитов. Эмбрион с плацентой, оболочками и окружающим их хориальным мешком заметно выбухает в полость матки.

### 3.1.11. Стадии 11 и 12 Опережающий рост плаценты

За пять суток (с 24 по 28-е сутки) продолжается опережающий рост плаценты, которая заметно утолщается за счет дополнительных ветвлений ворсин. Важно подчеркнуть, что инвазия цитотрофобласта в *d. basalis* распространяется не только вглубь эндометрия, но и в боковых направлениях, то есть маточно-плацентарная область увеличивается по площади, и открываются устья новых спиральных артерий. Увеличивается приток материнской крови в межворсинчатое пространство. В структурном отношении гемохориальные взаимоотношения уже сложились, поэтому в конце четвертой недели происходит качественный скачок в развитии плаценты — анатомическая стыковка капиллярной сети ворсин, хориальной пластинки и аллантоисных сосудов в составе короткой пуповины. Они, вместе с желточными сосудами и магистральными сосудами эмбриона, формируют плацентарно-эмбриональное кровообращение. Однако, поскольку в этих сроках гестации в просветах капилляров ворсин выявляются лишь единичные эритроциты, возникшие в очагах кроветворения желточного мешка, то речь идет о начальном, незначительном объеме кровотока между плацентой и пуповиной.

В противоположность этому, внеплацентарная часть хориального мешка, прилегающая к *d. capsularis*, не получает адекватного кровоснабжения, и имеющиеся там мезенхимальные ворсины сдавливаются и атрофируются. ЭЭС внутри хориального мешка меняют объемные соотношения: растущая амниотическая полость вокруг эмбриона, с одной стороны, редуцирует экстраэмбриональный целом (рис. 3.3., VII), с другой — сдавливает устье желточного пузыря и прижимает его к ранней пуповине. Однако, диаметр пузыря остается большим. В конце четвертой недели диаметр хориального мешка достигает 21–25 мм, длина эмбриона — 5 мм, а количество сомитов — от 13 до 29. С помощью УЗИ контурируется желточный мешок диаметром от 2,5 до 3,8 мм (в среднем 3,1 мм).

Дальнейшие стадии развития эмбриона по международной классификации Карнеги называются постсомитные, поскольку последующий количественный рост сомитов становится менее надежным ориентиром по сравнению с копчиково-теменным размером (КТР).

### 3.1.12. Стадии 13 и 14 Пятая неделя гестации

На 13 (29–32 сутки) и 14 (33–35 сутки) стадиях продолжается увеличение объемов крови по обе стороны эпителиального покрова ворсин эмбрионального типа (с васкуляризированной стро-мой). С одной стороны, в межворсинчатом пространстве прибавляется количество материнской крови из новых, открытых устьев спиральных артериол (лучше называть их маточно-плацентарными артериолами). С другой стороны, в просветах капилляров ворсин увеличивается количество эритробластов, обладающих высоким сродством к кислороду и максимальной его отдачей в тканях эмбриона. Это обеспечивает высокие потребности метаболизма и интенсивные процессы органогенеза, эмбриона. Интересующие нас в первую очередь ЭЭС приобретают дефинитивный тип строения: вокруг эмбриона возникает крупная амниотическая полость, которая приближается к стенке хориального мешка, поэтому между ними остается только узкая полоска экстраэмбрионального целома. Эмбрион свободно располагается в амниотической полости и посредством короткой пуповины прикрепляется к хориальной пластинке плаценты. Желточный мешок оттесняется к пуповине; одновременно уменьшается просвет его ножки, сохраняющей связь со средней кишкой эмбриона. Однако его функция кроветворного органа полностью сохраняется.

Общий диаметр хориального мешка достигает 25–28 мм, длина эмбриона — 5–8 мм, а желточного мешка — в среднем 3,6 мм, но выявляемость в его стенке васкуляризации при УЗИ возрастает до 80,0% (Kurjak A. et al, 1998)

### 3.1.13. Стадии 15 и 16 Шестая неделя гестации

На 15 (35–37 сутки) и 16 (37–42 сутки) стадиях хориальный мешок уже значительно выбухает в просвет матки. Decidua capsularis истончается; плацента, напротив, утолщается и увеличивается по площади контакта с маткой. В ней продолжается дифференцировка на крупные опорные ветви и на множество ворсин эмбрионального типа диаметром 100–140 мкм. Однако суммарный просвет капиллярной сети пока небольшой и составляет всего 4–5% площади ворсин. Соотношения ЭЭС сохраняются примерно на таком же уровне, но амниотическая оболочка почти сливается с стенкой хориального мешка (рис. 3.3., V и рис. 3.4., стадия 15). Пуповина быстро удлиняется и покрывается амниальным эпителием; в ней уже видны одна вена и две артерии.

Сложившиеся количественные соотношения артериальных и венозных пуповинных сосудов свидетельствуют об адекватности объема эмбриоплацентарного кровотока метаболическим запросам интенсивного органогенеза.

В целом, диаметр хориального мешка равен 34–35 мм, длина эмбриона — 8–12 мм. Масса эмбриона еще мала — 1,1 г, а масса плаценты — 6 г, то есть почти в 6 раз выше. УЗИ выявляет желточный мешок (средний диаметр — 4,1 мм) при максимально полной его васкуляризации — 89,5% (Kurjak A. et al, 1998).

### 3.1.14. Стадии 17, 18 и 19 Седьмая неделя гестации

На 17 (43–44 сутки), 18 (44–48 сутки) и 19 (48–50 сутки) стадиях рост плаценты опережает рост эмбриона. В указанный гестационный период (седьмая неделя) продолжается интенсивная дифференцировка ворсинчатого дерева плаценты. Важным фактором становится появление в плацентарных сосудах первых типичных (безъядерных) эритроцитов, которые образуются в очагах кроветворения в печени. Иными словами, примитивный гемопоэз в стенке желточного мешка заменяется на постоянный — в кроветворных органах эмбриона. В базальной пластинке плаценты продолжается инвазия цитотрофобласта, что приводит к возникновению новых маточноплацентарных артерий не только в ее центре, но и в краевых отделах плаценты (Pijnenborg R et al, 1981)

Совершенствование общей кровеносной системы идет по трем путям:

- 1) в эмбриональной части дифференцируются аортальные дуги, спинная аорта и ее главные ветви,
- 2) в желточной части функционируют главные желточные вены и артерии, направляющиеся к телу эмбриона,
- 3) в аллантоисной (пуповинной) части формируются более крупные артерии и вена, которые соединены с кровеносной системой плаценты.

В это время усиленно растут печень, головной и спинной мозг, легкие, другие органы и кишечная трубка, которая частично перемещается в короткую пуповину (физиологическая грыжа).

Взросший объем амниотической полости приводит к исчезновению экстраэмбрионального целома (конец 7-ой недели) и амниальная оболочка смыкается со стенкой хориального мешка. В зоне гладкого хориона сохраняются мезенхимальные ворсины, но прогрессирующее их сдавление приводит к уплотнению стромы и частичной потере эпителиального покрова.



При небольшом росте диаметра хориального мешка (от 38 до 44 мм) отмечается двукратное увеличение длины (10–18 мм) и массы эмбриона ( $\approx 2,0$  г). Средняя масса плаценты ( $\approx 12$  г) в 6 раз превышает массу эмбриона. По данным УЗИ желточный мешок составляет в диаметре 4,5 мм при высокой васкуляризации его стенки — 83,3% (Kurjak A. et al, 1998).

### 3.1.15. Стадии 20, 21 и 22. Восьмая неделя гестации

На 20 (50–53 сутки), 21 (54-е сутки) и 22 (54–55 сутки) стадиях завершается эмбриональный период (10-я неделя менструального, акушерского срока). В плаценте продолжается дифференцировка ворсинчатого дерева на опорные, промежуточные и мелкие ветви; общая площадь поверхности ворсин достигает  $0,302 \text{ м}^2$  (Benirschke K., Kaufmann P., 1990). В ее базальной пластинке продолжается интенсивная инвазия цитотрофобласта с проникновением его в просвет эндометриальных сегментов маточноплацентарных артерий.

Амниальная полость настолько увеличивается в объеме, что выстилающий ее амниальный эпителий сливается со стенкой хориального мешка. Они составляют вместе с остатками сжатого эндометрия и маточного эпителия *decidua capsularis*. Однако между *d. capsularis* и противостоящим эндометрием (*d. parietalis*) еще сохраняется узкое свободное пространство. Редуцированный желточный мешок распластан на хориальной пластинке плаценты; его тонкий стебелек впадает в устье пуповины и через нее сообщается с находящейся там петлей кишки. Вместе с желточным мешком резко уменьшается, а затем исчезает желточное кровообращение, так как в интенсивно растущей печени эмбриона клеточные тяжи гепатоцитов разобщают проксимальные ветви желточных вен на многочисленные каналы, называемые синусоидами печени (Карлсон Б., 1983). Иными словами, кровеносная система эмбриона превращается в более экономичную, двухкомпонентную систему, когда артериализированная кровь из вены пуповины через сформированный венозный синус печени попадает непосредственно в сердце эмбриона, что предвещает фетальный тип кровообращения.

В целом, в конце эмбрионального развития человека хориальный мешок увеличивается до 60–63 мм, основной его объем составляет амниотическая полость, где на короткой пуповине расположен эмбрион (длина 25–26 мм); его масса достигает 5,0 г, в то время как масса плаценты превышает массу эмбриона почти в 3 раза (14,0 г).

### 3.1.16. Стадия 23. Девятая и десятая недели беременности

На 57–70 сутки, после завершения эмбрионального периода происходит ослабление инвазии цитотрофобласта (см. раздел 3.2.), но это не уменьшает объема маточноплацентарного кровотока и, соответственно, степени кровоснабжения тканей и органов эмбриона. Плацента достигает в целом дефинитивного типа строения по количеству опорных ворсин I порядка и числу котиледонов (25–35 шт.) Капиллярное русло в стромах ворсин перемещается ближе к эпителию (синцитиотрофобласту), что чрезвычайно выгодно для улучшения условий диффузии кислорода, углекислого газа и других веществ.

В итоге к исходу 9-ой недели плацента достигает массы 26 г, в то время как масса эмбриона оказывается намного меньше ( $\approx 17$  г). Основной функцией плаценты, кроме диффузионной, становится синтез гормонов и плацентарных белков.

**Хорионический гонадотропин человека (hCG)** относится к гликопротеидам и представлен двумя субъединицами -  $\alpha$  и  $\beta$ , которые различаются по углеводному, аминокислотному составу и биологическому эффекту. Присутствие  $\beta$   $\eta$ XГ в сыворотке крови матери выявляется уже на 1-ой неделе гестации; его концентрация удваивается каждые 2 дня и к 8–10 неделям достигает максимума (60–100 Мг/мл). В эти ранние сроки он оказывает главным образом лютеинизирующее действие, стимулируя стероидогенез в желтом теле яичника. Иммуногистохимические исследования показали, что в ранние сроки  $\beta$   $\eta$ XГ концентрируется в мелких секреторных гранулах под криптами микроворсинок синцитиотрофобласта, то есть транспорт этого гормона ориентирован в межворсинчатое пространство, а потом — в кровеносную систему матери.

**Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин (ТБГ или SP<sub>1</sub>)** открыт впервые в сыворотке крови беременных женщин отечественным биохимиком (Tatarinov V.S., 1979). Иммуноморфологически ТБГ визуализирован в синцитиотрофобласте и его производных - синцитиальных почках и свободных симпластах. Первое присутствие ТБГ в сыворотке крови матери выявляется иммуноферментным методом с 18 по 23 сутки п.о. и постепенно увеличивается во II триместре (порядка 200–400 мг/мл), в то время как в околоплодных водах его концентрация составляет всего 1–2% от содержания в материнской сыворотке.

Другие ЭЭС претерпевают существенные изменения в конце I триместра: значительное увеличение диаметра хориального мешка (до 120–130 мм) сопровождается адекватным ростом объема и

содержимого амниотической полости. Она полностью сливается со стенкой хориального мешка. Внутренняя амниальная поверхность подразделяется на три части:

- плацентарный амнион над хориальной пластинкой;
- амниальный эпителий, выстилающий пуповину;
- амниальный эпителий вне плаценты.

Гладкий хорион практически соединяется с *d. capsularis*, но узкая щель между ней и *d. parietalis* остается. Желточный мешок полностью редуцируется.

Таким образом, опережающий рост ЭЭС по сравнению с развитием зародыша и эмбриона сопровождается дисхронией формирования их отдельных компонентов. Вначале преимущественное развитие получают поверхностный трофобласт бластоцисты, дающий начало инвазии сначала симпластических комплексов, а затем и цитотрофобласта, потом — экстраэмбриональный целом и желточный мешок. В последующие стадии быстрее растут амниотическая полость, ворсинчатое дерево плаценты и пуповина, которые более важны для развития плода человека.

### 3.2. Формирование маточно-плацентарной области и плаценты.

Взаимодействие бластоцисты, хориального мешка, а затем ворсин плаценты с эндометрием — ключевой процесс, определяющий успешное развитие беременности на всех ее этапах. В этой зоне происходит тесный контакт производных эмбриональных тканей с материнскими клетками и экстрацеллюлярным матриксом. Несмотря на то, что отдельные элементы этого процесса упоминались при изучении имплантации, плацентации (см. 3.1.), необходимо рассмотреть формирование маточноплацентарной области в целом. Так как это понятие не известно широкому кругу эмбриологов, гистологов и акушеров, то следует остановиться на терминологических аспектах.

#### 3.2.1. Характеристика маточно-плацентарной области

Маточно-плацентарная область (МПО) — это широкое понятие, характеризующее место взаимодействия, зону контакта бластоцисты, хориального мешка и плаценты с окружающим эндометрием, конкретно с *d. basalis*. В англоязычной литературе для ее обозначения употребляются следующие синонимы: *fetal-maternal interface*, *utero-placental junction*. Поскольку подобное взаимодей-

ствие осуществляется в течение всей беременности, то на самом раннем ее этапе — внедрении бластоцисты в эндометрий — рационально использовать известный термин “имплантационная площадка” (implantation site). В начальном отрезке плацентации, по мере пролиферации производных трофобласта эта зона называется трофобластической оболочкой (trophoblastic shell). В дальнейшем в результате редукции избытка ворсин вокруг плодного мешка и, напротив, их интенсивного роста в отделах, прилежащих к миометрию, эта зона контакта определяется как *d. basalis* в отличие от *d. parietalis*, то есть эндометрия, входящего в состав плодных оболочек. При рождении плаценты линия ее отделения проходит примерно посередине *d. basalis*, которая делится на две части: ее фрагменты на материнской поверхности родившейся плаценты называются базальной пластинкой, а оставшаяся часть эндометрия с прилежащим слоем миометрия составляют плацентарное ложе (placental bed).

В состав МПО входят:

1) **плацентарные компоненты** — якорные ворсины, которые тесно контактируют с *d. basalis* в отличие от остальных “плавающих” ветвей ворсинчатого дерева, интерстициальный и внутрисосудистый цитотрофобласт, многоядерные гигантские клетки трофобласта;

2) **материнские компоненты** — спиральные артерии, вены, эндометриальные железы, децидуальные клетки и элементы интерстиция, пучки прилежащего миометрия.

Поскольку дальнейшее изложение формирования МПО детализировано по триместрам беременности, то вначале представлено раннее ее становление, которое условно подразделено на несколько этапов (Кадыров М., 1999; Милованов А.П., Кириченко А.К., 2001).

*Первый, преворсинчатый этап* происходит в течение 5-ой стадии имплантации путем взаимодействия производных поверхностного слоя бластоцисты (симпластические комплексы) с окружающим эндометрием (см. раздел 3.1.). От 7–8 до 12 дня п.о. происходит формирование трофобластического щита, или панциря между зародышевым мешком и подлежащим эндометрием. Трофобластическая оболочка образует первую генерацию инвазирующих клеток в виде симпластов, то есть многоядерных комплексов, окруженных общей плазмолеммой. Иными словами, начало инвазивного процесса совпадает по времени с имплантацией бластоцисты, а симпластические комплексы являются основной “движущей силой” ее погружения.

По современным представлениям, симпластические комплексы вырабатывают матриксные цинкзависимые металлопротеазы (ММП), лизирующие избирательно определенные макромолекулы в составе базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) эндометрия.

По мере продвижения авангардного слоя симпластических многоядерных комплексов реализуется протеолизный каскад: вначале ММП-2, 3, 9, 10, нацеленные на коллаген IV типа и ламинин, разрушают базальную мембрану маточного эпителия, затем ММП-1, 8 и 13 растворяют стромальные коллагены I и III типов и тем самым способствуют погружению бластоцисты. Подобному набору металлопротеаз соответствует макромолекулярный состав базальной мембраны и ЭЦМ эндометрия.

Примерно на 8–12 сутки в зоне щита образуются небольшие полости, заполненные материнской кровью — лакунарная стадия формирования гемохориальной плаценты. Между лакунами видны клеточные колонны из цитотрофобласта, а на омываемой кровью поверхности появляются первые симпласты — краевой синцитиотрофобласт — стадия клеточных колонн, или первичных ворсин. Фактически этот отрезок гестации следует назвать преворсинчатым этапом развития маточно-плацентарной области, так как он включает в себя главным образом децидуализацию, первоначальную инвазию из поверхностного слоя бластоцисты — первичного трофобласта, который является стволовой клеткой для большинства клеток и тканей последа.

*Второй этап — плацентация (13–19 сутки)*, когда путем врастания мезенхимы в клеточные колонны формируются вторичные, или мезенхимальные ворсины в зоне редуцирующегося цитотрофобластического щита. В это время маточные железы представлены ветвящимися полостями с активно секретирующим эпителием, в котором иммуногистохимически идентифицирован особый эндометриальный белок (АМГФ), обладающий мощной иммуносупрессорной функцией (см. раздел 3.1.) Возрастающий объем высокодифференцированных децидуальных клеток отмечен по всему эндометрию матки.

В *d. basalis* преобладает рассеянная инвазия интерстициального цитотрофобласта, который концентрируется вокруг узких сечений спиральных артерий эндометрия, но без инвазии их стенок.

С этого момента начинается первая волна миграции цитотрофобласта, который становится главной инвазирующей клеткой в МПО. В это время в зародыше (стадии 6, 7, 8) проис-

ходят важнейшие процессы гастрюляции, нейруляции и начало органогенеза, что требует значительного притока питательных веществ из материнских тканей.

*Третий этап* включает важнейшие процессы аутохтонного ангиогенеза в строме мезенхимальных ворсин (с 20–21-го дня) и интенсивной инвазии цитотрофобласта в стенки спиральных артериол и артерий d.basalis (4-ая неделя), то есть продолжение первой волны инвазии. При продвижении цитотрофобласта в чужеродной антигенной среде вокруг и внутрь стенки спиральных артерий лизируются мышечные элементы и эндотелий, а просвет заметно расширяется. Процесс лизиса мышечно-эластических элементов и эндотелия спиральных артерий с замещением их фибриноидом, резким расширением просвета и формированием устья, открытого в межворсинчатое пространство плаценты, называется гестационной перестройкой спиральных артерий в маточно-плацентарные артерии.

Выделены два пика инвазивной активности цитотрофобласта — 1-я волна (6–8 недель) после оплодотворения и 2-я волна (16–18 недель) после менструации, посредством которых осуществляется последовательный прирост объема маточно-плацентарного кровотока и оптимальное развитие плода. Нарастающий объем гестационной перестройки артерий документируется появлением вокруг инвазирующего цитотрофобласта первых фрагментов фибриноида, замещающего погибшие эластомышечные компоненты стенок спиральных артерий, которые постепенно трансформируются в маточно-плацентарные артерии. Гестационная перестройка СА, аррозия их концевых отделов и образование открытых в межворсинчатое пространство устьев происходит на 4–6 неделях и дает начало маточно-плацентарному кровотоку.

*Четвертый этап* взаимодействия инвазирующего цитотрофобласта и ворсин плаценты обеспечивается новым ускоряющим фактором — проникновением цитотрофобласта в просвет бывших спиральных артерий и его активной пролиферацией в зоне погибшего эндотелия. Этот внутрисосудистый процесс пролиферации цитотрофобласта начинается с 6-ой недели (стадия 15 и 16). Первоначальная, преимущественно интерстициальная инвазия цитотрофобласта как бы “взламывает” стенки спиральных артерий извне, со стороны их адвентиции, последовательно лизируя мышечную оболочку и эндотелиальный покров, подготавливая тем самым почву для внутрисосудистой инвазии. В этой связи интересным фактом представляется совпадение начала внутрисосудистой пролиферации цитотрофобласта с появлением первых многоядерных ги-

гантских клеток в строме d.basalis. Иными словами, пройденный ранее пик интерстициальной инвазии цитотрофобласта реализуется появлением его первых тупиковых, многоклеточных модификаций. Мощная внутрисосудистая инвазия и пролиферация цитотрофобласта, подтвержденная обнаружением многих слоев этих клеток с высокой пролиферативной активностью, завершает гестационную перестройку маточно-плацентарных артерий в пределах подлежащего эндометрия.

*Пятый этап* формирования плацентарной площадки матки характеризуется последовательной эктазией просвета эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий (стадии 17, 18, 19), что обеспечивает адекватный прирост объема крови в межворсинчатом пространстве плаценты; это, в свою очередь, мощно стимулирует образование кровеносной сети в ворсинчатом дереве, образование ворсин эмбрионального типа, способных осуществлять процессы диффузии газов и необходимых веществ от плаценты к тканям и органам эмбриона.

Таким образом, выделенные этапы взаимодействия инвазии цитотрофобласта в плацентарной площадке матки с развивающейся плацентой детализируют 1-ю волну инвазии цитотрофобласта и объясняют ускоренные темпы формирования ворсин, образования плацентарно-эмбрионального кровообращения и, главное, интенсивный органогенез у эмбриона. Здесь вновь четко прослеживается опережающий характер 1-ой волны инвазии цитотрофобласта, которая посредством последовательного вскрытия новых устьев маточно-плацентарных артерий обеспечивает прирост материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты и тем самым создает предпосылки для эмбриогенеза.

### 3.2.2. Биосинтез белков

Многочисленные функции плаценты так или иначе связаны с выработкой плацентарными клетками веществ белковой природы. Высокая белоксинтезирующая активность плаценты доказана электронно-микроскопическими, гистохимическими, биохимическими исследованиями.

Доказано, что нормальный биосинтез белка в плаценте обеспечивает иммунные реакции этого органа путем переработки биологически активных групп плацентарных иммуноглобулинов, способных нейтрализовать иммунологические комплексы, которыми обмениваются мать и плод. В плаценте синтезируется большинство "специфических белков беременности" и лишь некоторые из них

образуются в печени матери. Поддержание физиологического уровня биосинтеза белка в плаценте важно не только для существования самого органа (рост, формирование структуры, нормальное функционирование), но и для обеспечения гомеостаза всего плацентарного комплекса (эндокринная, ферментативная, иммунная и трофическая функции). Установлено участие плаценты в метаболизме аминокислот между матерью и плодом и ее роль в обеспечении плода пластическим материалом путем трансляции материнских аминокислот в кровь плода и синтеза эмбриоспецифических белков из аминокислот матери.

В восьмидесятые годы в плаценте были выявлены пептиды, гомологичные гонадотропинам, лактогену, а также вещество, обладающее свойствами гормона роста. Наряду с ферментами, глобулинами, некоторыми гормонами в плаценте обнаружены активные пептиды, ранее выделенные из головного мозга и гипофиза ( $\beta$ -эндорфины,  $\beta$ -липопротеины,  $\beta$ -меланоцитостимулирующий гормон).

Предполагают, что физиологическая функция указанных пептидов может быть связана с их влиянием на организм матери и плода, а также на отдельные компоненты плаценты. Естественно, что нарушение белоксинтезирующей функции плацентарных клеток может обусловить ряд дефектов в функционировании органа и привести к развитию синдрома ПН на любом этапе беременности.

В ранние сроки беременности синтезируемые плацентой белки удовлетворяют собственные потребности органа и обеспечивают его рост, дифференцировку и нормальное функционирование, а также процесс имплантации. В более поздние сроки, начиная с 16–18 недель и до конца беременности, основное количество продуцируемых плацентой белков экспортируется в организмы матери и плода для обеспечения гомеостаза ФПК.

Общее количество белка, синтезируемого плацентой в первые 10 недель, когда масса органа менее 50 г, составляет 1,5 г/сут, в конце беременности при массе плаценты 450–600 г — 795 г/сут. Это может быть связано с тем, что в первой половине беременности плацента растет интенсивнее плода, а во второй — наоборот.

Для обеспечения опережающего роста плаценты в ранние сроки беременности скорость биосинтеза белка в первые 16 недель в два раза выше, чем в ее конце. Однако общий уровень биосинтеза белка в плаценте остается довольно высоким вплоть до родов, как и синтез нуклеиновых кислот. Очень важной особенностью зрелой плаценты является выработка большого количества секреторных белков.



В литературе отсутствуют сведения о влиянии всех групп гормонов на биосинтез белка в плаценте. Имеются единичные данные о стимуляции синтеза белка в плаценте эстрадиолом. Достигается это, по мнению авторов, путем увеличения производства энергии в результате реакции трансгидрогенизации. Вероятно, изучение циклазных систем и молекулярных механизмов гормонорецепции смогло бы дополнить эти представления, однако такие работы применительно к плаценте нам не известны.

Доказано, что значительные дозы эстрадиола, а также прогестерона и тестостерона тормозят ассимиляцию плацентарного глицина и синтез белка, но, вероятно, это следствие фармакологического воздействия больших нефизиологических доз. Инсулин стимулирует белковый обмен в плаценте. Хорионический гонадотропин стимулирует как плацентарный гликогенез, так и синтез белка из углеводных и аминокислотных предшественников. Разноречивые сведения о взаимосвязи роста плаценты и биосинтеза белка не позволяют сделать окончательный вывод о взаимообусловленности этих процессов. Ни количество плодов, ни их размеры не оказывают решающего влияния на рост плаценты, который продолжается даже после фетэктомии. Более того, даже при отсутствии плода плацента продолжает вырабатывать специфические пептиды беременности, что свидетельствует о ее значительной автономности.

Роль клеточного деления и увеличения размера существующих клеток в процессе роста плаценты были косвенно исследованы путем определения в плаценте общего белка, РНК, ДНК. Масса плаценты, содержание общих белков и РНК линейно возрастают по мере прогрессирования беременности. Единого мнения о динамике роста содержания ДНК в ткани плаценты нет. Увеличение его было отмечено до 34–36-й недели беременности у человека и до 17-х суток у крыс с последующей стабилизацией уровня, что свидетельствует о прекращении деления клеток перед окончанием беременности.

Рост плаценты в поздние сроки беременности предположительно объясняется увеличением размера существующих клеток, а снижение интенсивности клеточного деления — характеризует окончание беременности и наступление родов. Очевидно, на каждом этапе беременности пролиферация и гиперплазия пребывают в состоянии динамического равновесия, но рост плаценты в начальный период беременности объясняется в основном пролиферацией и биосинтезом неспецифических белков, а в более поздние сроки — гиперплазией клеток и синтезом специфических протеинов. Дока-

зательством этого служат видимое отсутствие митозов в плаценте человека после 36 недель и результаты автордиографического исследования плаценты крысы и человека, показавшие снижение синтеза ДНК по мере приближения конца беременности.

Для нормального биосинтеза белка в плаценте, кроме гормональных и метаболических влияний, связанных с прогрессированием беременности, важное значение имеют внешние факторы, в частности, питание. Открытие положительного азотистого баланса при беременности сначала трактовалось как явление, связанное с накоплением запаса белка: в плаценте — для экстренного использования плодом, в тканях — для лактации. Однако дальнейшие исследования не подтвердили эти предположения. Действительно, если материнского белка мало, транспорт аминокислот через плаценту к плоду ослабевает, о чем свидетельствуют уровни  $\alpha$ -аминоизомасляной кислоты. Недостаточное питание матерей приводит к снижению содержания белка в плаценте. Сокращается и выделение аминокислот из плаценты. У животных на безбелковой диете, но с достаточным количеством аминокислот не отмечено значительного сокращения массы плаценты, однако их зародыши меньше, имеют непропорционально маленькие размеры мозга.

Полученные данные свидетельствуют о том, что плацента в условиях недостатка белка отдает предпочтение собственным нуждам, а не обеспечивает пластическим материалом плод. Это сближает ее с новообразованиями, которые продолжают расти и синтезировать новые белки независимо от трофики организма хозяина.

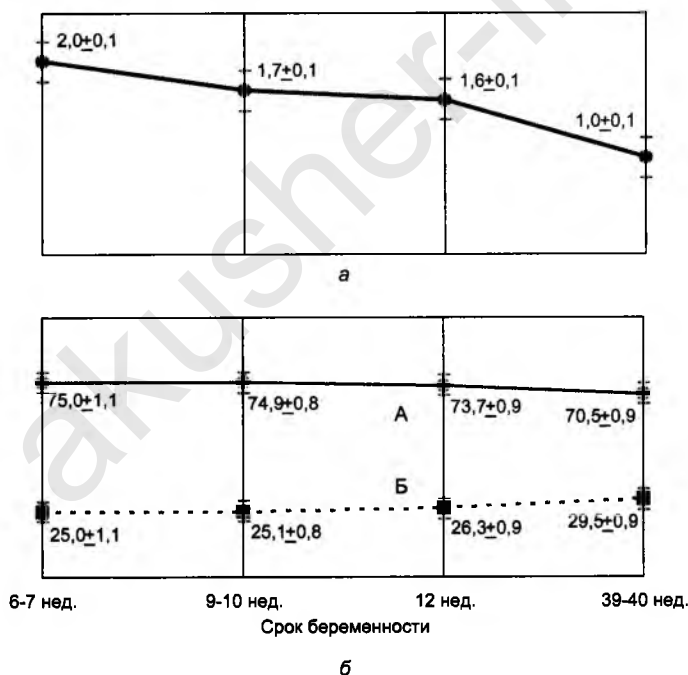
Известно, что в клетке трансляция на матричной РНК (мРНК) происходит одновременно в нескольких точках, т.е. вдоль мРНК движется несколько (до двух десятков) рибосом, несущих строящиеся полипептидные цепи. Некоторые рибосомы завершают работу и “скатываются” с одного конца матрицы, другие прикрепляются к ней с освобождающегося конца. Такие комплексы из одной мРНК и нескольких рибосом в полисомах оказываются величиной постоянной. Поэтому число рибосом, составляющих каждую полисому, примерно пропорционально длине мРНК, а значит и размеру белка. В специализированных клетках, преимущественно синтезирующих тот или иной белок, превалируют полисомы определенного размера, соответствующие таковому синтезируемому белку.

Полисомы позволяют опознать рибосомы, активно синтезирующие белок. Показано, что среди единичных рибосом, так называемых моносом, лишь 20% активно синтезируют белок. Что касается полисом, то в них функционально активны все рибосомы. В

каждой рибосоме синтезируется одна белковая цепочка. Это дает возможность приблизительно оценивать интенсивность белкового синтеза в клетке по общему содержанию в ней рибосом, а не по уровню включения в белок радиоактивных предшественников, использовать которые в клинических экспериментах в большинстве случаев невозможно.

Полисомы либо находятся в свободном состоянии в цитоплазме и синтезируют в этом случае белки для внутриклеточных "нужд", либо связаны с мембранами эндоплазматического ретикулума, продуцируя белки "на экспорт" (т.е. секреторные белки). Как правило, почти все клетки (за исключением узкоспециализированных) содержат оба класса полисом. Соотношение между ними отражает функциональное состояние клетки (ткани, органа) в данный момент.

Наши исследования позволили прийти к некоторым выводам о состоянии рибосомного аппарата плаценты в динамике беременности и родов. Представленные на рис. 3.5. данные свидетель-



**Рис. 3.5.** Белоксинтезирующий аппарат плаценты в динамике нормальной беременности:

а) общее содержание рибосом, мг/г ткани; б) свободные (А) и мембрано-связанные (Б) рибосомы, %

ствуют о достоверных различиях содержания рибосом в динамике неосложненной беременности. Наибольшее содержание рибосом отмечено в 6–7-недельном хорионе ( $1,97 \pm 0,10$  мг/г ткани), что свидетельствует о высокой белоксинтезирующей способности органа в период его формирования. По мере прогрессирования беременности содержание рибосом снижается до  $1,55 \pm 0,06$  мг/г ткани ( $p < 0,05$ ), а к 40-ой неделе —  $1,01 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ). Это, вероятно, связано с некоторым снижением уровня биосинтетических процессов в плаценте в более поздние сроки беременности.

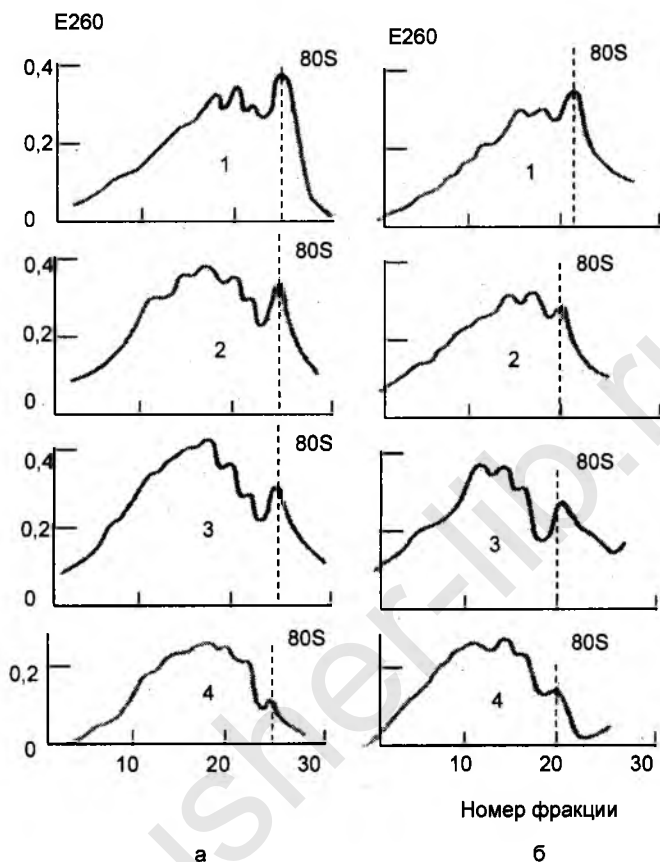
Наиболее интересные результаты получены при исследовании соотношения свободных и мембранно-связанных рибосом в динамике беременности (рис. 3.6.). Так, в 6–7-недельном хорионе на долю свободных рибосом приходится 75%, а по мере увеличения срока беременности этот показатель снижается до 70,5% (в зрелой плаценте). Соответственно увеличивается содержание мембранно-связанных рибосом — с 25% в 6–7 недель до 31,4% в 40 недель.

Такое перераспределение рибосом между классами, наблюдаемое в динамике неосложненной беременности, свидетельствует, что в процессе созревания плаценты в ее клетках на фоне общего снижения белкового синтеза и синтеза собственных структурных белков (о чем свидетельствует снижение общего количества рибосом и доли свободных рибосом) усиливается синтез секреторных белков — белков “на экспорт”, необходимых для максимальной функциональной активности органа в конце беременности.

Анализ седиментационных профилей рибосом в обоих классах (рис. 3.6.) показывает, что на разных стадиях беременности в плаценте превалирует синтез низкомолекулярных белков либо белков, имеющих относительно большую молекулярную массу. Так, в препаратах свободных полирибосом тяжелая зона градиентов (1–15 фракции), содержащая крупные полирибосомы, хорошо выражена в плаценте на 9–10-й и 12-й неделях беременности, что, по-видимому, свидетельствует о преимущественном синтезе в это время весьма крупных белковых молекул. Оценивая с тех же позиций седиментационные профили мембранно-связанных полирибосом, можно отметить, что высокомолекулярные белки синтезируются на них преимущественно к концу беременности.

Это согласуется с данными об увеличении содержания  $\gamma$ -глобулинов, пролактина и  $\alpha$ -фетопротеина в плаценте в последние недели беременности.

Результаты исследований рибосомного материала плаценты крыс свидетельствуют, что по мере созревания плаценты в ее клетках уменьшается общее содержание рибосом, заметно увели-



**Рис. 3.6.** Седиментограммы рибосомного материала плаценты человека на 6–7-й (1), 9–10-й (2), 11–12-й (3) и 40-й (4) недели беременности: а — свободные рибосомы; б — мембраносвязанные

чивается доля мембранно-связанных полирибосом, снижается удельная радиоактивность белка и РНК.

Таким образом, в зрелой плаценте наблюдается тенденция к некоторому снижению уровней биосинтеза белка и РНК по сравнению с начальными сроками беременности, но активируется синтез белков “на экспорт”, что выражается не только в увеличении доли рибосом, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума, но и в изменениях седиментационных профилей полирибосом.

С целью определения возможных нарушений белкового метаболизма мы определяли концентрацию ТБГ и АМГФ в сыворотке крови беременных (см. раздел 2.2. и 3.1).

В последние годы широко изучается синтез плацентарных белков. ТБГ относится к белкам беременности, синтезируется синцитиотрофобластом, поступает он в кровь матери путем экзоцитоза. До конца функция его не изучена. Известна способность ТБГ связываться со стероидными гормонами, его относят к белкам — регуляторам функциональной клеточной активности, а также имеются данные об его иммуносупрессивных свойствах. Содержание ТБГ в плазме крови имеет диагностическую и прогностическую значимость развития ПН во II и III триместре беременности.

При нормальном течении беременности уровень ТБГ в плазме крови возрастает с увеличением срока беременности, достигая максимальных значений к 36–37 нед., после чего снижается к моменту родов. Данные об изменении содержания ТБГ в плазме крови у беременных, страдающих соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы (СДВ) противоречивы. При артериальной гипотонии в сыворотке крови содержание ТБГ снижается уже с ранних сроков беременности (11–13 нед), это позволяет предположить наличие нарушений функциональной активности хориона и может служить причиной развития первичной ПН. Динамика снижения концентрации ТБГ сохранялась при гипотензии на протяжении всей беременности. Несколько другие результаты были получены Калюжиной Л.С. (2000): наряду со снижением ТБГ у 47,8% беременных с гипотонией, у 17,4% встречалось, наоборот, повышение содержания данного белка в плазме крови. По мнению автора, более неблагоприятным в плане прогноза развития гестоза при СДВ по гипотоническому типу является снижение ТБГ в 1,5–1,9 раза в ранние сроки беременности (до 17 нед), а повышение ТБГ свидетельствует об индивидуальных компенсаторных возможностях синцитиотрофобласта и более благоприятно в прогностическом плане. Снижение ТБГ с ранних сроков беременности может свидетельствовать о формирующейся первичной ПН и предшествовать самопроизвольному прерыванию беременности. Наличие артериальной гипертензии у беременной приводит к снижению ТБГ в плазме крови. Но в то же время считают, что признаком развития ПН и гипоксии плода является не снижение, а повышение ТБГ в III триместре беременности.

Плацентарный  $\alpha_1$  - микроглобулин (ПАМГ) относится к классу низкомолекулярных белков, синтезируемых эндометрием. Во время беременности ПАМГ преимущественно синтезируется де-

цидуальной тканью. Роль его заключается в паракринной регуляции цитотрофобластической инвазии. При физиологической беременности сывороточная концентрация ПАМГ возрастает, достигая максимума на 18–21 нед, после чего медленно снижается к 32 нед, а к концу беременности вновь возрастает. Пик синтеза ПАМГ во время 2-й волны инвазии трофобласта ограничивает продвижение цитотрофобласта в толщу эндо- и миометрия. При СДВ по гипотоническому типу с 14–16 нед беременности отмечается повышение уровня ПАМГ по сравнению с физиологической беременностью, а после 29 нед его значения в 2 раза превышали норму. Патологическую гиперсекрецию ПАМГ наблюдали у 69,6% беременных с гипотензией, причем повышение уровня ПАМГ с ранних сроков беременности выражалось впоследствии развитием гестоза. Установлено, что повышение концентрации ПАМГ в крови свидетельствует о ПН, гипотрофии, гипоксии плода.

В основе развития функциональных изменений в плаценте на клеточном уровне лежит тканевая гипоксия, при этом нарушаются процессы окислительного фосфорирования, повышается перекисное окисление липидов (ПОЛ). Продукты свободнорадикального окисления способствуют повышению проницаемости клеточных мембран, в том числе и мембран лизосом. При изучении активности ферментов в плаценте при артериальной гипотензии выявили снижение сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, а при гипертензии — наоборот, повышение активности щелочной фосфатазы. В крови у беременных с сосудистыми дистониями наблюдали повышение активности кислой фосфатазы и снижение щелочной фосфатазы.

### **3.2.3. Ультразвуковые критерии в оценке развития эмбриона в первом триместре беременности.**

В ходе ультразвукового исследования в динамике первого триместра неосложненной беременности во всех случаях визуализировался хориальный мешок с эмбрионом.

На протяжении первого триместра гестации динамика численных значений основных доплерометрических индексов маточной артерии (МА) имела тенденцию к некоторому увеличению до 12 недель беременности, а затем — к плавному снижению (к 15–17 нед.), что не противоречит утверждениям Паниной О.Б. (2000), которая указывает на то, что численные значения основных доплерометрических индексов имеют тенденцию к нарастанию до 9 недели, а затем довольно резко снижаются.

Проведенные в нашей клинике исследования выявили такую закономерность, как снижение основных индексов сосудистого сопротивления с увеличением срока беременности (Т.А. Духина, 2001). Систоло-диастолическое отношение (СДО) в МА на протяжении всего первого триместра беременности остается высоким и начинает снижаться только во втором триместре (16–18 недель), что соответствует окончанию второй волны инвазии цитотрофобласта. Определенные при этом изменения в сосудистом русле являются отражением неполной инвазии цитотрофобласта, ведущей к развитию угрозы прерывания беременности, ПН.

Допплерометрические кривые во всех трех группах сосудов (маточные, радиальные, спиральные артерии) характеризуются наличием систолического и достаточно высокого диастолического компонентов волны. Появление “протодиастолической вырезки”, например, в волнах, регистрируемых от МА (рис. 3.7.), может являться маркером нарушения гемоциркуляции в маточно-плацентарном бассейне и предшествовать самопроизвольному прерыванию беременности.

Наличие “протодиастолической выемки” в волнах, регистрируемых со спиральных артерий (СА), считается наиболее важной характеристикой доплерографической кривой, характери-



**Рис. 3.7.** Периферическое сосудистое сопротивление маточной артерии.



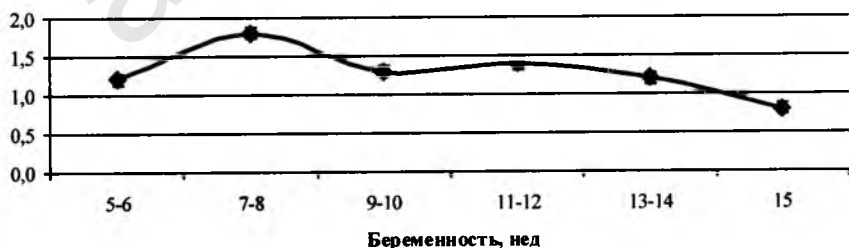
зующей нормально протекающую беременность. “Протодиастолическая выемка” обязательно должна визуализироваться в СА вплоть до 10-й недели гестации, после чего возможно прогрессивное уменьшение и исчезновение ее к 13-й неделе, в радиальных артериях (РА) она исчезает за две недели до исчезновения в СА.

Кровоток в МА был магистрального типа с хорошо выраженной систолической волной. Во всех случаях определялся диастолический, кровоток. Нулевые и отрицательные значения кровотока зарегистрированы не были. Протодиастолические вырезки в МА регистрировались в 100% случаев. Индекс резистентности (ИР) МА на протяжении первого триместра гестации прогрессивно снижался от  $0,76 \pm 0,002$  в 4 недели до  $0,55 \pm 0,002$  в 17 недель (рис. 3.8.). Пульсационный индекс (ПИ) МА на протяжении перво-



**Рис. 3.8.** Динамика изменения индекса резистентности маточных артерий в первом триместре беременности у здоровых женщин

го триместра физиологически протекающей беременности прогрессивно снижался от  $1,20 \pm 0,005$  в 4 недели до  $0,68 \pm 0,004$  в 17 недель (рис. 3.9.). Разница в показателях периферического сопротивления левой и правой МА во всех наблюдениях не превышала 30%.



**Рис. 3.9.** Динамика изменения индекса пульсации маточных артерий в первом триместре беременности у здоровых женщин

Отмечена корреляция периферического сопротивления в МА с расположением хориона/плаценты. При расположении хориона/плаценты на одной из боковых стенок матки периферическое сопротивление в МА с этой стороны было несколько ниже, чем с противоположной.

Эта же тенденция изменения ПИ МА сохранялась и на более поздних сроках — 11–17 недель. Однако разница показателей ПИ МА в зависимости от стороны плацентации не превышала 50%.

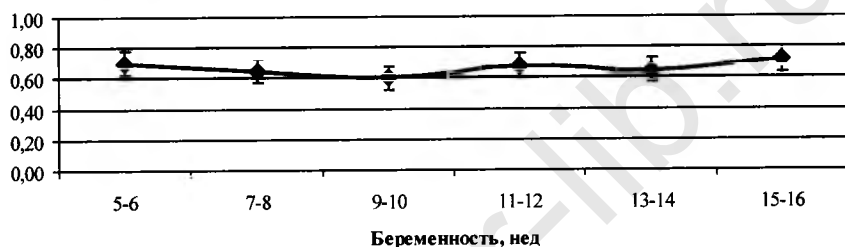
Уменьшение периферического сосудистого сопротивления на протяжении первого триместра гестации отражает процесс преобразования эндометриальных сегментов СА в ходе первой волны инвазии цитотрофобласта в миометрий. Таким образом, особое значение приобретает исследование маточно-плацентарного кровотока на ранних сроках гестации, так как действие повреждающего агента именно на этих сроках может нарушить процесс формирования полноценной плаценты, способствует возникновению в дальнейшем ПН.

Регистрация кровотока в радиальных артериях (РА) матки возможна уже с ранних сроков беременности. В контрольной группе нам удалось провести измерение периферического сопротивления в этих сосудах у 100% женщин (рис. 3.10.).



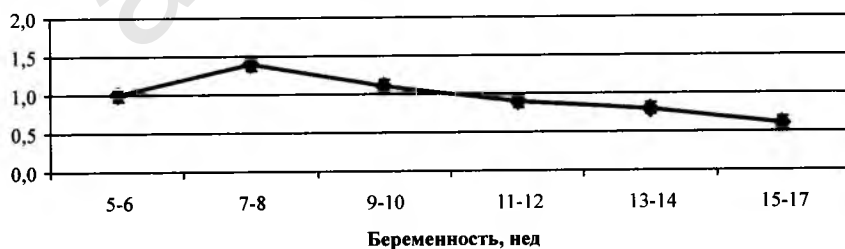
**Рис. 3.10.** Периферическое сосудистое сопротивление радиальной артерии

Доплерографические кривые этих сосудов характеризовались наличием систолического и достаточно высокого диастолического компонентов волны. Нулевые и отрицательные значения систолического и диастолического компонентов волн зарегистрированы нами не были. У подавляющего большинства женщин кровотоки в РА характеризовались наличием протодиастолической выемки, свидетельствующей о нормальном течении беременности, и исчезающей к 8-ой неделе (за две недели до исчезновения протодиастолической инцизуры в СА). ИР РА существенно не изменялся в динамике первого триместра гестации:  $0,67 \pm 0,002$  в 5–6 нед. и  $0,68 \pm 0,004$  в 15–17 нед. (рис. 3.11.).



**Рис. 3.11.** Динамика изменения индекса резистентности радиальных артерий в первом триместре беременности у здоровых женщин

В отличие от ИР ПИ в РА характеризовался более выраженной динамикой постепенного снижения на протяжении всего первого и начала второго триместров гестации (рис. 3.12.). На 5–6 нед. он составил  $1,01 \pm 0,002$ , на 15–17 нед. —  $0,61 \pm 0,004$ . Индивидуальные колебания показателей ПИ РА были в контрольной группе незначительными и составили около 20% от средних величин.



**Рис. 3.12.** Динамика изменения индекса пульсации радиальных артерий в первом триместре беременности у здоровых женщин

У женщин с неосложненной одноплодной беременностью при доплерометрическом исследовании кровотока в СА был обнаружен в центральных участках плацентарного ложа в 91,65% наблюдений, в то время как в периферических областях его выявляли в каждом исследовании.

Кровоток в СА во всех группах характеризовался низкой пульсацией и высокими диастолическими скоростями и имел двухфазный спектр. При этом средние значения СДО, ИР и ПИ в артериях центральной части плацентарного ложа были значительно ниже по сравнению с его периферией.

Исследование кровотока в СА при физиологическом течении беременности было возможно практически у всех пациенток при условии использования трансвагинального доступа.

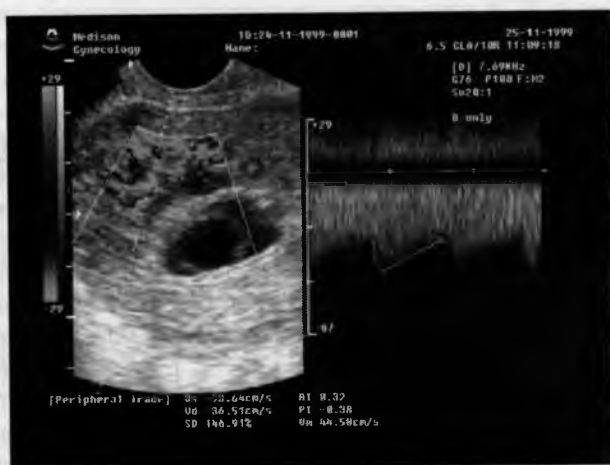
Кровоток в СА характеризовался достаточно высоким систолическим и диастолическим компонентами, свидетельствовавшими о нормальном течении беременности (рис. 3.13.). ИР СА значительно не изменялся на протяжении первого триместра беременности: от  $0,54 \pm 0,002$  до  $0,55 \pm 0,002$ .



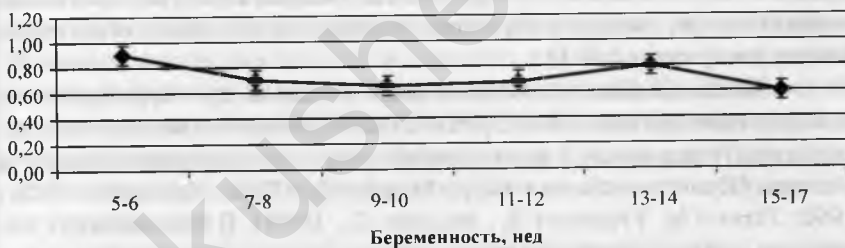
**Рис. 3.13.** Динамика изменения индекса резистентности спиральных артерий в первом триместре беременности у здоровых женщин

Изменение ПИ СА, так же, как и РА, характеризуется более выраженным постепенным снижением от  $0,88 \pm 0,007$  в 5–6 нед. до  $0,58 \pm 0,0021$  в 15–17 нед. (рис. 3.14.).

Постепенное снижение сопротивления в СА отражает процесс инвазии цитотрофобласта в стенку СА, вскрытия их просвета (6 нед.), продвижения клеток трофобласта в просвете СА в миометриальные сегменты СА (16–17 нед.) (рис. 3.15.).



**Рис. 3.14.** Периферическое сосудистое сопротивление спиральных артерий (срок беременности 5-6 недель)



**Рис. 3.15.** Динамика изменения индекса пульсации спиральных артерий в первом триместре беременности у здоровых женщин

Таким образом, кровоток в МА, РА и СА на протяжении первого, начала второго триместра беременности характеризовался постепенным снижением сопротивления во всех группах сосудов (табл. 1).

### 3.2.4. Лизосомальная активность

Известно, что большую роль в процессах имплантации, эмбриогенезе, течении родов играют лизосомы, которые представля-

Таблица 1

Динамика кровотока в маточных, радиальных и спиральных артериях у здоровых женщин на протяжении первого триместра гестации, М±m.

Беременность, нед.	n	МА		РА		СА	
		ИР	ПИ	ИР	ПИ	ИР	ПИ
4-10	30	0,760± 0,002	1,521± 0,006	0,670± 0,002	1,231± 0,002	0,541± 0,002	0,791± 0,004
11-17	35	0,550± 0,002	1,440± 0,006	0,681± 0,004	1,141± 0,008	0,541± 0,003	0,831± 0,004

ют собой высокоспециализированные внутриклеточные органеллы, окруженные белково-липидной мембраной и снабженные широким набором гидролитических ферментов (Job K., Riede U.N., Zahiadrnk H.P., 1983; Fraser I.S., 1987).

При имплантации в месте контакта трофобласта и маточно-го эпителия происходит своеобразное "саморазрушение" слизистой оболочки матки, вызванное активацией протеолитической и глюкозидазной активности лизосом. Первичный трофобласт активно выделяет протеолитические ферменты. Полнота и глубина инвазии определяются, главным образом, литической способностью трофобласта (см. раздел 3.2.1).

Исследование лизосомальных энзимов при беременности находит свое применение в пренатальной диагностике болезней накопления, связанных с недостаточностью того или иного фермента у плода (Краснопольская К.Д., Миренбург Т.В., Аронович Е.Л., 1992; Piraud M, Froissart R., Mandon G., 1996). В течение двух последних десятилетий для диагностики болезней накопления используются инвазивные ферментные методы. Эта диагностика используется как для выявления гетерозиготных носителей этих заболеваний, так и для идентификации пораженных плодов на ранних сроках беременности (Izumi T., 1995).

Несмотря на очевидную значимость лизосом и их ферментов в процессах оплодотворения и инвазии трофобласта, до сих пор нет четких представлений об их роли в формировании ФПС в динамике беременности. Существуют доказательства того, что количество лизосом и их ферментов, таких как N-ацетил-β-D-глюкозамидаза (ACE) и β-D-глюкуронидаза (GLU), увеличиваются в ткани эндометрия от 65% до 105% от пролиферативной до секреторной фазы (Розенфельд Б.Е., 1995). При беременности по мере ее прогрес-

сирования отмечается снижение активности АСЕ, в то время как активность GLU сначала повышается, а затем возвращается к исходному уровню. В целом повышение активности лизосомальных энзимов при беременности расценивают как одно из проявлений интенсификации метаболизма (Прозорова М.В. и соавт., 1995).

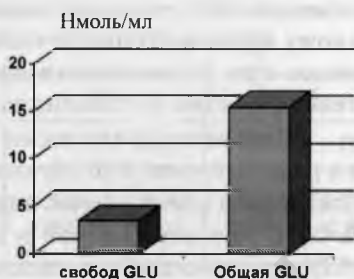
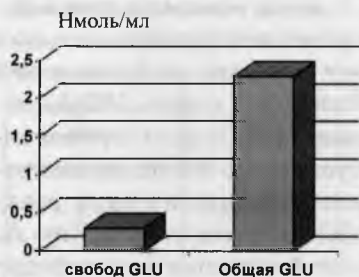
Неизвестно участие их в патогенезе прерывания беременности в ранние сроки. Это обусловило актуальность исследования роли лизосом в обеспечении адаптационно-гомеостатических реакций ФПС при нормальной и осложненной беременности. Ким А. (2002), проводивший исследования в нашей клинике и на кафедре патологической физиологии РУДН (проф. В.А. Фролов), установил ряд закономерностей.

Динамика изменения активности АСЕ и GLU в плазме крови при нормальной беременности показала, что, во-первых, активность АСЕ в крови при беременности гораздо выше, чем активность GLU, во-вторых, если активность АСЕ увеличивается постепенно от первого триместра, достигая максимума к третьему триместру, то активность GLU имеет противоположную кривую. Результаты исследования Т.В. Миренбург с соавт. (1995) активности лизосомальных энзимов в плазме крови совпадают с нашими данными о достоверном ( $p < 0,05$ ) увеличении активности АСЕ параллельно увеличению срока беременности, причем показано, что наряду с изменением активности одних ферментов другие не изменяются. Изменения активности в плазме крови, подобные активности АСЕ, имеет лизосомальный катепсин G (Гребенкин Б.Е., 1999), активность которого возрастает в третьем триместре беременности, то есть разные лизосомальные ферменты в плазме крови не имеют одинаковой динамики при беременности, а с чем это связано, пока не установлено.

Нами проведено сравнение активности АСЕ и GLU при беременности (рис. 3.16.) с данными нашего сотрудника Б.И. Лавера (1999), изучавшего активность этих же ферментов при гиперплазии эндометрия.

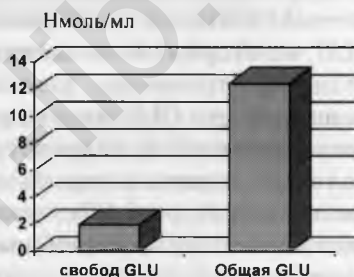
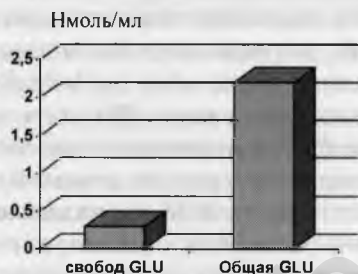
По его данным в плазме крови у больных с гиперплазией эндометрия активность обоих ферментов была достоверно ниже, чем у группы контроля, а активность АСЕ и GLU в первом триместре беременности, по нашим данным, еще ниже, чем у женщин с гиперплазией эндометрия. Вероятно, процессы повышенной клеточной пролиферации в организме (гиперплазия эндометрия, развитие беременности, особенно в ранние сроки, при которых рост клеток цитотрофобласта приравнивается к "опухолевому росту") сопровождаются снижением активности лизосомальных ферментов в плазме

## Плацинта



## I триместр

## Плацентарное ложе



**Рис. 3.16.** Активность лизосомных ферментов в плаценте и плацентарном ложе в I триместре беременности

крови. К такому же выводу приводит исследование МА. Борискиной (1996), в котором показано, что при лейкозах активность лизосомальных энзимов (катепсинов В, С, L) также значительно снижается.

При анализе лизосомальной активности ферментов в тканях плаценты и ложа при нормальной беременности выявлено, что активность энзимов в тканях во много раз превосходит активность их в крови. Известно, что в крови ферменты появляются из клеток при повышении проницаемости лизосомальных мембран в них, либо при разрушении клетки (Фролов В.А., 1986).

Активность АСЕ в тканях хориона в первом триместре была наивысшей и превосходила ее активность в ложе (рис. 3.17.). Это свидетельствует о том, что, вероятно, хорион в ранние сроки беременности обладает высокой ферментативной активностью, которая необходима для полноценной инвазии. Значит, полнота, и глубина



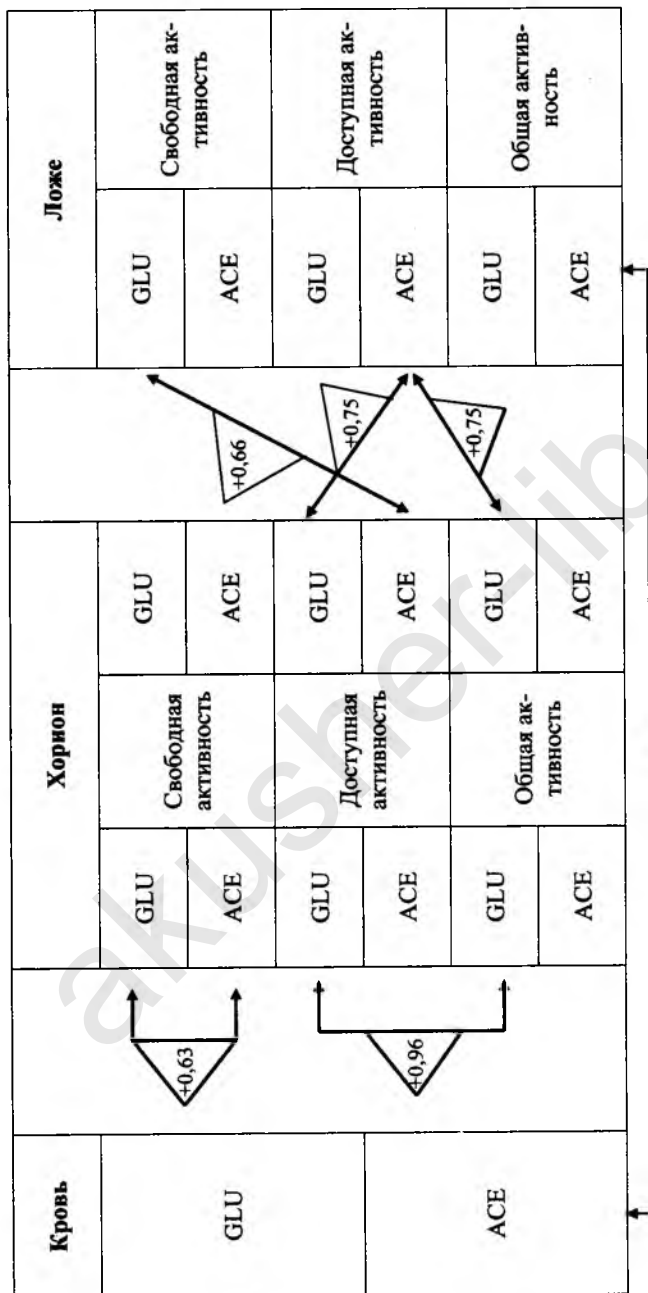


Рис. 3.17. Корреляционные связи активности ферментов ACE и GLU в I триместре беременности ( $p < 0,05$ )

инвазии определяются, главным образом литической способностью трофобласта, что совпадает с исследованиями Job K., Riede U.N., Zahradnik H.P. (1983). Наши данные противоречат заключениям Цирельникова Н.И. (1980), о том, что основная роль при имплантации и инвазии принадлежит маточному эпителию. Степень проницаемости лизосомальных мембран в хорионе и ложе в ранние сроки нормальной беременности показала, что большая проницаемость мембран была зарегистрирована в ложе (33%) по сравнению с хорионом (22%).

Данный факт свидетельствует, по нашему мнению, о том, что наряду с высокой ферментативной активностью в хорионе степень фиксации фермента в клетке выше, а в ложе, наоборот, — ниже и ферментативная активность, и степень фиксации фермента. Такую же зависимость степени фиксации ферментов лизосом в клетке от общей активности наблюдали и другие исследователи, которые предполагают, что морфологической основой этой фиксации является ферритин клетки, до 75% которого содержится в лизосомах (Дрогова Г.М., 1987). Известно, что большая степень проницаемости лизосомальных мембран свидетельствует о преобладании аутолитических процессов в клетке (Фролов В.А., 1986). Вероятно, за счет повышения проницаемости лизосомальных мембран в клетках ложа происходит выход фермента и разрушение клеток маточного эпителия в зоне инвазии в него трофобласта, то есть в месте контакта ткани матки с трофобластом происходит в некотором роде саморазрушение слизистой оболочки матки, вызванное выходом ферментов из лизосом.

Активность GLU в тканях хориона и ложа была значительно меньше, чем активность ACE. При сравнении активности GLU выявлено, что в тканях хориона и ложа в ранние сроки беременности она практически одинакова, и степень проницаемости мембран лизосом в этих тканях также идентична. Возможно, данный фермент не принимает активного участия в процессах инвазии трофобласта. Изучение GLU в тканях бластоцисты и маточного эпителия у мышей показало, что этот фермент повышается только в самые ранние сроки развития бластоцисты (до трех суток), а затем возвращается к исходному уровню, при этом его роль в данный непродолжительный период развития пока не находит объяснений (Цирельников Н.И., 1980).

Корреляционные взаимосвязи активностей ACE и GLU в первом триместре беременности свидетельствуют об отрицательной взаимосвязи активности ACE в ложе и плазме крови, и положительных — ACE и GLU в хорионе и ложе.

Итак, при нормальной беременности в плазме крови с увеличением срока последней активность АСЕ возрастает, а GLU - снижается. Ткани плаценты и ложа обладали гораздо большей ферментативной активностью, чем кровь. В ранние сроки беременности хорион обладает более высокой активностью, чем ложе, а в конце беременности, наоборот, выше активность энзимов в ложе.

Результаты нашего исследования активности лизосомальных ферментов при нормальной беременности помогают предположить участие лизосомального аппарата клеток плаценты и ложа в процессах ранней инвазии цитотрофобласта и, возможно, роль лизосом плацентарного ложа в запуске родового акта.

Таким образом, развитие неосложненной беременности характеризуется повышением активности АСЕ в 3 раза и снижением активности GLU — в 4 раза в плазме крови.

Хорион в первом триместре беременности обладает максимальной ферментативной активностью по обоим ферментам, при этом активность АСЕ гораздо выше активности GLU. Активность ферментов в ложе в первом триместре ниже активности хориона, однако коэффициент проницаемости лизосомальных мембран в ложе выше.

При неосложненной беременности в первом триместре активность АСЕ в плазме крови имеет отрицательную корреляционную связь с общей активностью данного энзима в хориальном ложе ( $r = -0,68$ ). Уровни свободной активности АСЕ и GLU в хорионе имеют достоверную положительную связь ( $r = +0,63$ ).

### 3.2.5. Липидный метаболизм и биоэнергетика

Немаловажное значение в нормальном функционировании плацентарного комплекса имеет состояние липидного обмена. Для выявления особенностей биоэнергетики нами было предпринято изучение содержания в плаценте гликогена, ферментов пентозофосфатного цикла и общих липидов.

Определение гликогена осуществлялось высокочувствительным методом, по которому кусочек плаценты, не отмытый от крови, тотчас после рождения последа погружали в жидкий азот.

Наличие крови, омывающей ткань плаценты, является непременным условием данного способа, в связи с чем полученные результаты отличаются от данных тех исследований, в которых гликоген определяли в условиях, не гарантирующих абсолютного сохранения этого легко распадающегося вещества.

Исследования, освещающие состояние ПОЛ клеточных мембран при физиологической беременности, показывают достоверное снижение активности ПОЛ в ранние сроки беременности (7–12 нед.).

Для выяснения изменений модификации липидов клеточных мембран при беременности нами проведен анализ состава жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов при помощи газожидкостной хроматографии. Эритроцитарные мембраны являются удобным объектом, так как в зрелых эритроцитах ЖК не образуются *de novo* на протяжении его жизни. Исследования проводились в 1 триместре беременности, поэтому полученные результаты отражали состояние липидов в клеточных мембранах организма женщины с самого начала гестации.

При физиологической беременности состав ЖК эритроцитарных мембран подвергается значительному изменению: увеличивается количество ненасыщенных ЖК, которые являются более устойчивыми к реакциям ПОЛ. При этом значительно возрастает содержание олеиновой ЖК (с 18:1) — продукта эндогенного синтеза, но падает содержание линолевой жирной кислоты (с 18:2), которая поступает в организм с пищей и является основным источником полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) класса  $\omega$ -6.

Содержание арахидоновой ЖК (с 20:4  $\omega$ -6) при неосложненной беременности значительно снижается в связи с высокой степенью ее метаболизации — адекватного синтеза эйкозаноидов, столь необходимых для развивающегося плода и организма матери в регуляции различных биологических процессов, однако дефицита олеиновой и арахидоновой ЖК не возникает, о чем свидетельствовали показатели коэффициента эффективности метаболизации (КЭМ) эссенциальных ЖК, соотношения ЖК 18:2/20:4 и 20:3/20:4.

Олеиновая ЖК является продуктом эндогенного синтеза и основным предшественником эйкозатриеновой ЖК семейства  $\omega$ -9, ее содержание в I триместре беременности увеличивается.

Изменения количества линоленовой ЖК аналогичны изменениям линолевой ЖК: с развитием беременности происходит резкое их снижение. А так как эти ЖК являются основными источниками ПНЖК семейств  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3, то возможно имеется недостаточность их синтеза.

В I триместре беременности претерпевают изменения состав и количество ПНЖК эритроцитарных мембран. При физиологической беременности достоверно снижена концентрация эйкозапентаеновой (C20:5  $\omega$ -3), докозапентаеновой (C22:5  $\omega$ -3), докозагексае-

новой (С22:6  $\omega$ -9) ЖК ( $p < 0,05$ ). Количество пальмитиновой (С16:0), пальмитоолеиновой (С16:1), докозатриеновой (С22:3) ЖК и суммы ЖК С22:1 и С22:4 статистически достоверно больше ( $p < 0,05$ ) при развитии беременности. В два раза снижается концентрация арахидоновой ЖК (С20:4  $\omega$ -6) при физиологической беременности.

Снижение количества ненасыщенных ЖК в эритроцитах мембран, особенно класса  $\omega$ -3, связано, по-видимому, с защитой биомембран от изменений активации процессов ПОЛ. Эти данные подтверждают исследования Е.Т.Михайленко и Е.В.Кравченко (1986); Л.В. Могильницкой и соавт. (1993), которые отмечали в течение физиологической беременности повышение концентрации насыщенных ЖК в сыворотке крови, а также увеличение концентрации насыщенных и уменьшение ненасыщенных ЖК в мембранах эритроцитов в динамике беременности.

Значение циклических нуклеотидов (ЦН) в созревании и функционировании плаценты, как уже отмечалось, обусловлено их участием в регуляции клеточных метаболических процессов в самом органе и необходимостью обеспечения гомеостаза всего ФПК (эндокринная, ферментативная, иммунная и трофическая функции). В связи с этим исследование ЦН в клетках плаценты представляет интерес как для познания основных закономерностей регуляции адаптационных клеточных реакций в процессе созревания и нормального функционирования плаценты, так и для выяснения молекулярных механизмов развития ПН. Кроме того, исследование влияния различных фармакологических препаратов на обмен ЦН в плаценте и модулируемые ими эффекты позволит в дальнейшем проводить целенаправленную фармакологическую коррекцию выявленных нарушений.

Уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), составляющий на 6–7-й неделе беременности ( $42,17 \pm 6,45$ ) ммоль/г ткани, достоверно увеличивается на 84 % к 9–10-й неделе, более чем в 3 раза — на 12-й нед, что свидетельствует о возрастании адаптационных механизмов по мере прогрессирования беременности и максимальной активизации аденилатциклазной системы накануне родов.

Изменения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в плаценте в динамике беременности менее выражены. На 9–10-й неделе беременности этот показатель увеличивается в 1,5 раза (по сравнению с 6–7-недельной беременностью), в 2 раза на 12-й неделе. Вероятно, это связано с аналогичной активизацией гуанилатциклазной системы.

Однако, как было отмечено выше, особый интерес представляет не только динамика изменения содержания ЦН, но соотношение между ними, поскольку большинство клеточных реакций опосредуется сочетанным действием цАМФ и цГМФ. Соотношение цАМФ/цГМФ также растет по мере прогрессирования беременности. На 9–10-й неделе оно увеличивается в 1,5 раза (по сравнению с 6–7-недельной беременностью), более чем в 2 раза на 12-й неделе.

Таким образом, все указанные параметры циклазных систем плаценты свидетельствуют об их активизации в процессе нормальной беременности.

Деятельность циклазных систем в плаценте тесно сопряжена с метаболизмом белков. Белковый обмен обеспечивает функционирование ФПК, регулируя рост и различные метаболические характеристики плаценты. Плацентарные белки влияют также на активность ферментов, ответственных за рост органа, и обменные процессы, обеспечивающие клетки энергией. Чрезвычайно важна роль белков в защитных механизмах клетки (функционирование эндоплазматической сети), синтезе ферментов, видоизменяющих чужеродные химические соединения и реагирующих на другие факторы внешней среды.

Энергия, необходимая для усвоения и передачи аминокислот (4–5 молекул АТФ на каждую пептидную связь), образуется в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях плацентарных клеток, гликолиза и деятельности пентозного обходного анастомоза. Эти процессы более активны в ранний срок беременности. Содержание гликогена, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД-азы), специфическая деятельность ключевых ферментов, управляющих гликолизом, глюконеогенезом, выработка нуклеотидаминдифосфата (НАДФ) и синтез ЖК также более высоки в первом триместре беременности.

Беременность, как значительная нагрузка на организм женщины, закономерно сопровождается активной перестройкой гемопоза. С развитием физиологической беременности увеличивается объем циркулирующей крови, за счет чего снижается относительная концентрация гемоглобина и количество эритроцитов.

В работах ряда авторов показано, что при беременности значительно активизируются процессы продукции и разрушения эритроцитов. При этом значительную часть эритроцитов составляет короткоживущая популяция клеток.

С позиции современной модели эритропоза у женщин во время беременности растет доля терминального и неэффективного эритропоза. По данным О.К. Гаврилова и соавт. (1985) и С.И.Ко-

лесникова (1998), доля неэффективного эритропоза у беременных достигает 10–15% при норме 5–8%.

При развитии беременности процессы разрушения и продукции эритроцитов и тромбоцитов существенно активизируются и сопровождаются сокращением средней продолжительности их жизни.

По данным ряда авторов, содержание лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови женщин с физиологически протекающей беременностью остается в пределах нормы, однако функциональная активность нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, а также биохимические и биофизические параметры плазмы крови заметно изменяются.

Известно, что одним из информативных и объективных критериев оценки функционального статуса клеток являются их морфометрические показатели. Активное использование современных компьютерных технологий для проведения цитологических исследований открывает новые возможности в плане диагностики патологических состояний.

Одним из таких методов является лазерная фазометрия компонентов периферической крови, представляющая собой совокупность способов подготовки проб, компьютерной системы анализа изображений, алгоритмов измерений и идентификации фазово-интерференционных портретов клеток.

Регистрируемые оптико-геометрические параметры фазовых изображений клеток периферической крови объективно отражают статус живых цитообъектов и могут служить показателями нормы и степени отклонения от нее. В работе Ю.Б.Луценко и соавт. (2002) нами была предпринята попытка количественно охарактеризовать изменения морфофункционального состояния иммунокомпетентных клеток крови у женщин с физиологическим течением беременности в первом триместре с использованием компьютерной лазерной фазометрии, в сравнении с женщинами вне беременности.

Анализ полученных данных позволил выявить особенности прижизненных фазово-интерференционных изображений лимфоцитов. Характерные трансформации фазового рельефа клеток свидетельствовали о наличии плотного компактного ядра, являющегося доминирующим компонентом лимфоцита, и относительно узкого ободка цитоплазмы с внутриклеточными органеллами и включениями, обладающими различной степенью анизотропии. Кроме того, определенную роль играют концентрация, химический состав и агрегатное состояние вещества клетки. Можно полагать, что фазо-

вые характеристики живых цитообъектов не только свидетельствуют об особенностях их морфологии, но и в значительной мере отражают состояние клеточного гомеостаза, определяющего уровень взаимоотношений энергетики, трофики и функциональной активности клетки, т.е. ее структурно-метаболическую организацию.

Итак, если рассматривать ранние сроки беременности с позиции становления функциональной системы “мать-плацента-эмбрион”, то изложенные выше материалы убеждают в необходимости существенных дополнений в эту триаду. Во-первых, следует в матке обозначить особую зону — маточно-плацентарную область (МПО), где происходит имплантация бластоцисты и ее дальнейшее взаимодействие с окружающим эндометрием посредством первой волны инвазии цитотрофобласта.

Во-вторых, необходимо подчеркнуть первоочередное развитие ЭЭС в определенной последовательности: ЭЭЦ → желточный мешок → амниотическая полость → ранняя плацента → пуповина; они создают предпосылки и основу для формирования маточно-плацентарного кровотока и гемохориального обмена, которые, в свою очередь, обеспечивают возникновение закладок большинства органов эмбриона.

Исходя из этого, во время первого триместра беременности рационально использовать дополненное определение репродуктивной системы “мать – плацентарно-маточная область – экстраэмбриональные структуры – эмбрион”, что позволит лучше понять сложнейшие начальные процессы воспроизводства человека и, соответственно, более полно расшифровать причины ранних потерь беременности.

### 3.3. Осложнения беременности

Формирование ФПС в процессе беременности способствует созданию условий, адекватных для развития плода. При осложненном течении беременности нередко происходят нарушения какого-либо звена этой системы, что приводит к существенным отклонениям в состоянии плода и обуславливает развитие у него гипоксии, задержки роста и развития, либо сочетание этих патологических состояний.

Многолетние наблюдения за развитием детей, рожденных пациентками с ПН, позволили В.Е.Радзинскому и П.Я.Смалько (1987) сделать вывод о том, что акушерская патология обуславливает не только существенное увеличение перинатальной смертно-



сти, но и лежит в основе многочисленных патологических изменений в организме ребенка, которые на протяжении первых лет жизни являются главной причиной нарушений его физического и умственного развития, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости. Эти данные подтверждаются исследованием Н. Lithell (1999), который показал, что маловесность при рождении является наиболее значимым фактором, влияющим как на продолжительность жизни, так и на ее качество.

Все, предпринимаемые акушерами и перинатологами до настоящего времени мероприятия во втором и третьем триместре беременности, приводят к улучшению адаптационно-гомеостатических реакций ФПС и снижению заболеваемости плода и новорожденного (Оразмурадов А.А., 1999). Вместе с тем ПН продолжает занимать ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности (Радзинский В.Е., 1985, 2001; Федорова М.В. с соавт., 1986; Савельева Г.М., 1991; Сидельникова В.М. с соавт., 1999; Кулаков В.И. с соавт., 1993; Серов В.Н. с соавт., 1998; Макацария А.Д. с соавт., 2000 и др.). Поэтому прогнозирование и диагностика ПН на ранних сроках гестации, а также возможных осложнений со стороны матери и плода является важнейшей проблемой современного акушерства.

### **3.3.1. Специфические аутоантитела как показатель иммунологической компетентности ФПС**

Несмотря на многочисленность методов обследования, позволяющих объективно оценить состояние разных показателей репродуктивной системы женщины, следует констатировать отсутствие доступных скрининговых тестов, с помощью которых можно было бы выявить доминирующую причину неблагополучия в организме женщины. Не исключено, что часть из них удастся решить с помощью новых иммунологических методов, в частности, таких, как метод ЭЛИ-П-Тест.

В результате обширных экспериментальных и клинических исследований, проводившихся в 1987–1996 гг., был разработан принципиально новый биотехнологический метод оценки состояния иммунных механизмов регуляции развития эмбриона и плода, основанный на полуколичественном определении содержания эмбриотропных антител в сыворотке крови беременных женщин. Метод получил название ЭЛИ-П-Тест (ELI-P-Test; от ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy) и после проведения клинических испытаний (1994–98гг.) был рекомендован МЗ РФ

для клинического использования на территории Российской Федерации (Приказ МЗ РФ №219 от 20.07.1998). Изучение состояния системы регуляторных антител матери представляется перспективным в плане объективизации оценки готовности женского организма к зачатию и нормальному вынашиванию беременности (т.е. прогнозирования исхода беременности) еще до ее наступления.

Рассмотрим упрощенную, но наглядную аналогию. Генетическую программу, заключенную в оплодотворенной яйцеклетке, уподобим кассете с пленкой видеомэагнитофона, на которой записан “сюжет” развития будущего ребенка. На кассете — все: краски, звуки, образы — вся информация о будущем ребенке. Однако сама по себе кассета (генетическая программа) не дееспособна. Чтобы просмотреть записанный “фильм”, помимо кассеты нам требуется сложно организованное устройство воспроизведения информации. В роли такого “биологического видеомэагнитофона” выступают специализированные молекулярно-клеточные системы женского организма, регулирующие эмбриогенез. Системы воспроизведения информации значительно более сложно организованы и более хрупкие, нежели кассета-геном. В силу этого поломки в системах воспроизведения происходят куда чаще, нежели поломки на уровне генома. Не удивительно, что генетическую подоплюку имеют, по разным авторам, от 3 до 10% от всех случаев внутриутробной гибели и пороков развития. Остальные более чем 90% неблагоприятных исходов беременности происходят в силу иных, негенетических причин.

Известно, что продуцируемые организмом женщины некоторые белки, пептиды, стероиды и другие соединения, в функциональном смысле объединяемые термином “факторы дифференцировки и морфогенеза”, принимают непосредственное участие в механизмах регуляции развития эмбриона и плода (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Raff R.A., Kaufman T.C., 1990; Smith J., 1995). Ряд из этих молекул участвует в регуляции экспрессии генов раннего развития, другие моделируют упорядоченные межклеточные контакты и адгезию клеток формирующихся органов и тканей, либо определяют ростокаудальную поляризацию зародыша, или участвуют в других молекулярно-клеточных событиях раннего онтогенеза. Врожденные или (значительно более частые) приобретенные изменения в организме женщины, приводящие к нарушениям в продукции регуляторов дифференцировки и морфогенеза, могут быть фатальными для нормальной репродукции. Критическое значение такого рода нарушений косвенно иллюстрируется данными о том, что дефекты развития эмбриона и плода, имеющие чисто гене-

тическую природу, составляют не более 3–5% всех случаев дизонтогенеза (Симпсон Дж. Д. и др., 1985), тогда как остальные 95–97% врожденной патологии являются эпигенетическими по своей сути и связаны с самыми разными неблагоприятными воздействиями окружающей среды на организм будущей матери.

Организм женщины является своего рода барьером между эмбрионом и внешней средой. Поэтому любые потенциально тератогенные факторы внешнего мира (инфекционные агенты, химические поллютанты, радиоактивные загрязнения, стрессорные воздействия и др.) могут повлиять на развитие эмбриона и плода за счет накопления в материнском организме и последующей индукции в нем определенных молекулярных изменений, отражающихся затем в нарушении эмбрио/фетогенеза.

Разумно задаться вопросом: какие из функционально-метаболических систем организма женщины, с одной стороны — очень чувствительны ко множеству потенциально вредящих воздействий среды и способны быстро и универсально реагировать на очень разные по своей природе экзогенные влияния, а с другой стороны — оказываются непосредственно вовлеченными в регуляцию эмбрионального развития. Наиболее вероятным ответом будет — **иммунная система.**

М. В. Федорова с соавт. (1997) особо отмечают, что иммунологические нарушения являются наиболее ранними признаками неблагоприятных изменений в организме под влиянием неблагоприятной среды. Интересно, что *практически все тератогенные и эмбриоцидные факторы изменяют активность разных звеньев иммунной системы.* Яркий пример — талидомид, употребление которого беременными привело в Германии к рождению 12000 детей с грубыми пороками развития в период 1958–61 г.г.

Известно, что одной из характерных черт иммунной системы является быстрый и диверсифицированный ответ практически на любые воздействия среды. Инфекции, химические воздействия, прием различных лекарственных препаратов, психогенные стрессы, радиационные воздействия и др. в течение часов/дней приводят к значительным, иногда малообратимым изменениям (адаптивным или патологическим) со стороны общего иммунного статуса; меняют уровень продукции многих видов антител, интерлейкинов, а также функциональную и митотическую активность разных типов и клонов иммунокомпетентных клеток. С другой стороны, имеется множество разнообразных и хорошо документированных свидетельств непосредственной вовлеченности гуморальных и клеточных иммунных механизмов в регуляцию развития эмбриона и

плода у позвоночных, в том числе, о дизгенетических последствиях изменений общего иммунного статуса (Абрамов В.В., 1988; Донцов В.И., 1989; Rafosevic-Stasic B., 1980; Takeuchi S., 1990). Высказано мнение (Агеенко А.И., 1994), что количество накопленных к настоящему времени данных достаточно для формирования представления об участии иммунной системы в регуляции процессов дифференцировки и морфогенеза как об одной из главных общеорганизменных функций этой системы. Предложена иммуотрофическая теория, постулирующая важную роль системы Т-лимфоцитов в регуляции онтогенетического развития, а также регенерации соматических органов и тканей (Green D.R., Wegmann T.G., 1986). В то же время следует признать, что пока не ясно, анализ каких иммунологических параметров может служить наиболее надежным инструментом прогноза нормального или аномального развития эмбриона и плода.

В наших исследованиях анализировались особенности нормальной сывороточной иммунореактивности, отражающей содержание/аффинность некоторых видов естественных аутоантител, направленных к ряду эндогенных белков, участвующих в механизмах эмбрионального развития. Такие аутоантитела мы обозначали как “эмбриотропные”. Особое внимание обращалось на корреляции между выраженностью отклонений от нормы иммунореактивности эмбриотропных аутоантител (незадолго до наступления беременности у женщин фертильного возраста или в ранние сроки беременности) и последующими исходами беременности и родов.

С помощью стандартного иммуноферментного анализа определяли уровень сывороточной иммунореактивности к основному белку миелина (ОБМ), белку S100b, белку ядерного хроматина АСВР 14/18 и представителю суперсемейства адгезинов — белку МР65 (эволюционно консервативный мембранный белок, участвующий в процессах межклеточной адгезии; представитель суперсемейства Ig) в сыворотке крови наблюдавшихся пациенток (Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., Морозов С.Г., 1998). Данные, полученные в единицах оптической плотности, пересчитывали в относительные единицы, а именно в проценты от интенсивности реакции эталона с теми же антигенами. В качестве эталона использовали сыворотку крови клинически здорового донора.

Всего за период 1989–1996 г.г. нами были детально проанализированы исходы 1819 случаев беременности женщин Московского региона в возрасте от 17 до 44 лет, обследовавшихся с помощью описанного метода, получившего наименование ELI-P-Тест (Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., 1997). Большая часть женщин

при первичном обследовании имела сроки беременности от 3 до 15 недель ( $n = 1427$ ); 142 образца были получены от женщин, беременность у которых наступала 1–3 месяца спустя после обследования.

Любой подход, основанный на сравнительном анализе “нормальных” и “аномальных” значений биологических параметров, подразумевает первоначальное определение параметров “нормы”. Поэтому для определения значения физиологической (нормальной) сывороточной иммунореактивности аутоантител к белкам ОБМ, S100, АСВР 14/18 и МР65 предварительно был выполнен анализ 250 образцов сывороток крови здоровых женщин в возрасте 18–40 лет. Все они имели признаки соматических, эндокринных, иммунных или иных нарушений и впоследствии родили клинически здоровых новорожденных.

Выполненные исследования позволили установить, что физиологические значения иммунореактивности (“норма реакции”), т.е. содержание естественных аутоантител к указанным белкам, более чем у 95% здоровых женщин находится в узком диапазоне значений и располагается в пределах от  $-15\%$  до  $+40\%$  от уровня реакции внутреннего стандарта с теми же белками. В качестве стандарта использовали сыворотку тщательного отобранного клинически здорового донора, не имевшего признаков соматических, неврологических, эндокринных, инфекционных и воспалительных заболеваний; постановка реакций внутреннего стандарта с указанными антигенами проводилась на каждом из планшетов, параллельно с постановкой анализируемых сывороток.

Основываясь на этих экспериментальных данных, в последующем нами было использовано следующее ранжирование сывороточной иммунореактивности обследуемых женщин:

1) классификационная группа к1 (группа нормы), если значения иммунореактивности сыворотки женщины с любым из антигенов не выходили за пределы от 85% до 140% по отношению к соответствующим значениям реакции внутреннего стандарта.

2) классификационная группа к2 (группа слабых отклонений), если иммунореактивность сыворотки с любым или несколькими из антигенов находилась за границами группы к1, но находилась в пределах от 75% до  $+165\%$  к значениям реакции внутреннего стандарта.

3) классификационная группа к3 (группа умеренных отклонений), если иммунореактивность сыворотки с любым или несколькими из антигенов находилась за границами групп к1...к2, но находилась в пределах от 55% до  $+200\%$  к реакции внутреннего стандарта.

4) классификационная группа к4 (группа выраженных отклонений), если иммунореактивность сыворотки с любым или несколькими из антигенов находилась за границами групп к1...к3, но находилась в пределах от 35% до +250% к реакции внутреннего стандарта.

5) классификационная группа к5 (группа сильных отклонений), если иммунореактивность сыворотки с любым или несколькими из антигенов находилась за границами групп к1...к4, но находилась в пределах от 25% до +250% к реакции внутреннего стандарта.

6) классификационная группа к6 (группа очень резких, экзвивитных отклонений), если значения иммунореактивности сыворотки с любым или несколькими из антигенов находилась за пределами значений любой из предыдущих групп.

При анализе 522 результатов беременности женщин группы к1 так же, как и результатов родов 46 женщин группы нормы, обследованных за 1–3 месяца до наступления их беременности (табл.2), не было обнаружено ни одного случая антенатальной гибели новорожденного. Более чем в 92% случаев у женщин этой группы отмечалось рождение клинически здоровых новорожденных. Совокупная частота самопроизвольных выкидышей и прекратившейся в развитии беременности у женщин группы к1 составляла немногим более 1%.

Частота рождения детей с небольшими отклонениями (рождение новорожденных с признаками гипотрофии, нарушениями мышечного тонуса, нарушениями возбудимости, врожденными подвывихами бедра, пупочной грыжей и т.п., но без значительных аномалий развития) у женщин этой группы составила 6,4%. Был зарегистрирован один случай рождения ребенка с синдромом Дауна. К сожалению, частота встречаемости женщин фертильного возраста, относимых к этой прогностически наиболее благоприятной группе, в Московском регионе не превышала 35%.

У женщин, обследованных незадолго до беременности, либо в первом триместре беременности и отнесенных к тем или иным группам с измененной иммунореактивностью (группы к2...к6), частота неблагоприятных исходов беременности/родов была существенно выше и приблизительно пропорциональна степени выраженности нарушений (отклонений от установленных физиологических диапазонов) регистрировавшихся иммунологических параметров. Так, например, если частота рождения детей с серьезными пороками развития (включая апластические и диспластические дефекты и иные выраженные соматические или психоневрологиче-

Таблица 2

Результаты беременности и родов у женщин, отнесенных к различным группам к1...к6 (по результатам тестирования с помощью метода ELI-P-Тест) за 1-3 месяца до наступления беременности, либо в первом триместре (%)

Группы беременных по данным ЭЛИ-Р-Теста (n = 1987 наблюдений)	Прекратившаяся в развитии беременность	Самопроизвольные выкидыши	Перинатальная смертность	Грубые дефекты развития	Малые отклонения	Здоровые новорожденные
к1 (норма) n = 581	0,3	0,9	Не наблюд.	0,21)	6,9	91,7
к2 (слабые откл.) n = 702	2,3	3,0	2,6	9,0	16,9	66,2
к3 (умеренные откл.) n = 395	3,8	7,3	4,1	14,2	23,0	47,6
к4 (выраженные откл.) n = 221	4,5	15,0	5,4	24,0	22,6	28,5
к5 (резкие отклон.) n = 57	8,8	8,8	7	49,1	21	5,3
к6 (экзвивитные отклон.) n = 31	9,7	12,9	3,2	54,8	19,4	Не наблюд.

ские нарушения, ведущие к полной или частичной инвалидности) составила у женщин группы к2 — 9,0%, то у женщин группы к6 — 61,5%.

Таким образом, в нашей работе была экспериментально продемонстрирована выраженная зависимость нормального эмбрио/фетогенеза от содержания в общем кровотоке женщины аутоантител к белкам ОБМ, S100b, АСВР 14/18 и МР65.

Следует отметить, что детекция аномальных уровней эмбриотропных антител с помощью метода ELI-P-Тест дает возможность выявления повышенной вероятности негативного события (гибели эмбриона, аномалий развития), но не самого события. Причиной тому является высочайшая степень гомеостатичности орга-

низма, препятствующая жесткой детерминированности событий. Одним из важных звеньев поддержания иммунорегуляторного гомеостаза, важного для нормального развития беременности, может быть продукция альфа-фетопротеина, препятствующего проявлению негативных биологических эффектов аутоагрессивных антител при развитии беременности (Brennet T. et al., 1980). Важная роль в регуляции созревания антителопродуцирующих В-лимфоцитов при беременности принадлежит также эстрогенам и некоторым гормонам плаценты (Kincade P.W., Medina K., 1993), дифференциально регулирующим уровни продукции цитокинов Th1 и Th2 типов (Elenkov I.J. et al., 1997).

Конкретные молекулярно-клеточные механизмы участия иммунной системы в регуляции развития эмбриона остаются недостаточно понятными. Возможно, иммунозависимый активный апоптоз (антителозависимый, лимфоцитозависимый), характерный для внутриутробного развития, используется в качестве своеобразного “резца” для реализации в эмбриогенезе своего рода “принципа Микельанджело” (отсечения “лишнего”). Что касается естественных “эмбриотропных” аутоантител, можно предполагать, что подобные регуляторные аутоантитела используются не столько для индукции апоптоза “лишних” клеток эмбриона и плода, сколько для модуляции функциональной активности соответствующих белков-мишеней, важных для механизмов клеточной дифференцировки. Избыток же, равно как и недостаток таких антител ведет к торможению дифференцировки эмбриональных клеток и нарушениям тканевых морфогенетических процессов.

Высказано мнение, что важная роль в качестве эмбриотропных регуляторных антител принадлежит так называемым естественным асимметричным IgG, два антигенсвязывающих сайта которых имеют резко выраженные отличия по аффинности для антигенов мишеней. Синтез таких регуляторных асимметричных антител находится под контролем некоторых секреторных продуктов плаценты и, предположительно, выполняет протективную роль по отношению к формирующемуся плоду (Margini R.A., Borel I.M., 1998).

Относительно белков-мишеней эмбриотропных антител отметим, что семейство белков ОБМ участвует в регуляции наиболее ранних событий, связанных с нейрогенезом головного мозга (Landry C.F. et al., 1998), и, вероятно, с регуляцией иных аспектов раннего развития, зависящих от способности ОБМ влиять на состояние компонентов цитоскелета клеток (Dobrowolski Z. et al., 1986), а продуктов его катаболизма — стимулировать митотиче-



скую активность клеток (Baichwal R.R., De Vries G.H., 1989). Белки группы S100 связаны, в первую очередь, с регуляцией созревания центральных серотонинергических структур (Azmitia E.C. et al., 1990). Белок МР65, как представитель адгезинов, по всей видимости, участвует в регуляции адгезии клеток и морфогенеза/органогенеза (неопубликованные данные). Экспериментальных данных, проливающих свет на возможные функции белка ядерного хроматина АСВР14/18, практически не имеется.

Важно отметить, что более четверти (27%) всех зарегистрированных случаев появления новорожденных с пороками развития и случаев мертворождения были отмечены у женщин, имеющих субпороговые значения иммунореактивности одного или нескольких видов определяемых аутоантител, т.е. аномальное снижение содержания детектировавшихся естественных аутоантител. Четыре процента выявленных случаев неудовлетворительных исходов беременности/родов были отмечены у женщин, имеющих комбинированные нарушения иммунореактивности, т.е. сочетание аномально низкого содержания одних аутоантител с повышенным уровнем других. Оставшиеся две трети неблагоприятных исходов наблюдались у женщин с аномально высокими (запороговыми) значениями иммунореактивности по одному или нескольким видам определяемых аутоантител.

Полученные данные свидетельствуют о критической важности поддержания нормального баланса всей совокупности регуляторных аутоантител (связанных с эмбриональным развитием) в узких физиологических пределах (как и в случаях рассмотренных выше иммунных нарушений, сопровождающих нервно-психические заболевания). Нефизиологические же возмущения системы, сопровождающиеся выходом содержания исследовавшихся аутоантител как за верхние, так и за нижние границы нормы, нередко оказывались фатальными для эмбриона и плода.

Эти данные дополнительно подтверждает тот факт, что условием нормального функционального состояния организма женщины, в том числе его репродуктивных функций, является поддержание определенной "золотой середины" в содержании изучавшихся регуляторных аутоантител, как и любых других регуляторных молекул, равно как и сохранение всей нормальной структуры иммунологического гомункулуса. Эмпирически установленные границы (удивительно узкие) "золотой середины" иммунореактивности для естественных аутоантител к белкам ОБМ, S100b, АСВР14/18 и МР65, в совокупности с данными о резком росте числа патологических исходов как при гипер-, так и при гипопродук-

ции этих а-АТ, являются важным, хотя и косвенным свидетельством в пользу представлений о выполнении этими молекулами важных регуляторных функций в общеорганизменном плане.

В этой же связи следует отметить результаты весьма показательных экспериментов группы V.Dennenberg (Dennenberg V., 1991, Dennenberg V. et al., 1992), направленных на анализ сравнительного значения генетических и внегенетических влияний в эмбрио/фетогенезе.

При экспериментах было обнаружено, что если оплодотворенные яйцеклетки, полученные от здоровых мышей, были трансплантированы в матку аутоиммунных животных, у родившихся детенышей обнаруживали выраженные нарушения деятельности мозга, проявляющиеся в поведенческих нарушениях; напротив, развитие оплодотворенных яйцеклеток, полученных от аутоиммунных животных в матке здоровых мышей, приводило к рождению здоровых детенышей с неизменным поведением.

Таким образом, в этих экспериментах было четко продемонстрировано, что уровень материнских аутоантител является важным, возможно, ведущим фактором, определяющим нормальное или аномальное развитие нервной системы. В свою очередь, в работах S.Takeuchi (1990) было установлено, что не только увеличенный, но и аномально низкий уровень определенных (также неидентифицированных) материнских аутоантител может являться причиной остановок или нарушений эмбрионального развития. Отметим, что результаты наших исследований вполне согласуются с данными других авторов.

Более того, полученные нами результаты позволяют говорить о регуляторной роли не абстрактных, а вполне определенных по своей антигенной направленности естественных аутоантител, а, значит, открывают возможности разработок новых подходов к высокоспецифичной (направленной) коррекции нарушений иммунного статуса, причинно связанных с нарушениями фертильности/репродукции.

Легко и надежно детектируемые изменения в содержании четырех видов эмбриотропных аутоантител, прогностически очень эффективные, по всей вероятности, являются лишь видимой "верхушкой айсберга", основная масса которого, возможно, представленная огромным числом событий и процессов на молекулярном и клеточном уровнях, остается пока вне нашего рассмотрения.

Достаточно отметить, что имеются указания на прямое участие в репродукции натуральных киллеров (NK); в частности, вполне очевидна их роль в развитии трофобласта и плаценты (King

A. et al., 1997). Известно, что сама возможность развития эмбриона (либо остановка развития беременности) в значительной степени определяется функционально-реципрокными соотношениями подклассов хелперов Th1/Th2 (Radhupathy R., 1997). А генетически обусловленное отсутствие рецепторов для интерлейкина-11 ведет к неспособности стромы матки сформировать децидуальную оболочку и, соответственно, к бесплодию (Robb L. et al., 1998). Тем не менее, доступная уже сегодня информация позволяет с оптимизмом относиться к потенциальным возможностям новых разрабатываемых методов диагностики (прогнозирования) и специфической иммунокоррекции нарушений репродуктивных функций.

### **3.3.2. Содержание эмбриотропных антител у матери и генетические дефекты эмбриона и плода**

Как следует из данных многих авторов, а также результатов наших исследований, приведенных в табл. 3, надежно верифицированные генетические дефекты определяют лишь небольшую часть неблагоприятных исходов беременности.

В этой связи хочется отметить нереалистичность распространенных ожиданий (подогреваемых прессой) о том, что в случае, если генетическое тестирование станет рутинной повсеместной процедурой — это приведет к резкому снижению частоты нарушений развития детей с врожденными пороками. Известно, что молекулярные механизмы репарации генетических нарушений обладают очень высокой надежностью (Льюин Б., 1987). Этим обуславливается тот реальный факт, что большинство случаев возникновения врожденных пороков развития не относится к наследственным формам и не связаны с мутациями в половых клетках (гаметах и зиготе).

Вопреки распространенному мнению, основная часть нарушений развития эмбриона и плода причинно связаны с разнообразными тератогенными эпигенетическими нарушениями (часто мультифакторными), вызываемыми влиянием токсических, инфекционных и иных вредных воздействий на организм беременной женщины и регуляторные механизмы, определяющие развитие эмбриона и плода (Симпсон Дж. Д. и др., 1985).

Нарушения развития эмбриона и плода генетической природы встречаются хотя и не часто, но достаточно регулярно. В этой связи обратим внимание на то, что в ситуации, когда имеет место развитие эмбриона и плода, имеющего разного рода генные (хромосомные) дефекты, уже в первом триместре беременности практиче-

Таблица 3

**Основные варианты нарушений развития беременности  
и развития эмбриона и плода у женщин с нарушениями  
продукции эмбриотропных антител**

Варианты нарушений	Подварианты нарушений
Гибель эмбриона, плода или новорожденного	Прекратившаяся в развитии беременность Интранатальная гибель Аntenатальная гибель
Множественные пороки развития	Сочетанные грубые дефекты развития разных органов и систем
Нарушения развития скелета	Диспластические дефекты Апластические дефекты Дефекты развития лицевого черепа
Висцеральные дефекты развития	Пороки развития клапанов и магистральных сосудов сердца Бронхо-легочные дефекты развития Нарушения развития почек и мочеточников Дефекты развития кишечника Нарушения развития печени Дефекты передней брюшной стенки Аплазия тимуса
Нарушения развития ЦНС	Анэнцефалия Микроцефалия Грыжи спинного мозга Гидроцефалия Spina bifida Опухоли мозга ДЦП (катамнестические наблюдения) Грубые нарушения психического развития (катамнестические наблюдения) Врожденная слепота Врожденная глухота
Генетические дефекты и хромосомные aberrации	Гемофилия А Муковисцидоз Фенилкетонурия Тиотония Томпсона Трисомия по 21 хромосоме (болезнь Дауна) Трисомия по 13-18 хромосомам

ски у всех женщин отмечаются патологические изменения и со стороны эмбриотропных регуляторных антител (в ходе многолетних наблюдений нами был зарегистрирован лишь один случай наличия нормальных показателей ELI-P-Теста у беременных женщин, родивших впоследствии детей с генетической патологией; во всех остальных случаях отмечались те или иные стойкие нарушения в содержании эмбриотропных антител в крови матери).

Отмеченный феномен иллюстрирует интересную закономерность, подчеркивающую регуляторное значение естественных

эмбриотропных аутоантител. Мы имеем в виду биологическую целесообразность соответствующих иммунных изменений, нарушающих (ухудшающих) условия развития эмбриона с разного рода генными дефектами и, соответственно, снижающих вероятность рождения генетически неполноценного ребенка. Изменения в продукции эмбриотропных антител в организме его матери в такой ситуации эволюционно оправданы. Отмеченный феномен, вне зависимости от его молекулярно-клеточных механизмов (мало понятных в настоящее время), несомненно, играет важную роль в создании неблагоприятных условий для развития дефектных эмбрионов, т.е. является одним из эволюционно закрепленных способов негативной селекции потомства, несущего aberrантные генные программы.

Еще раз отметим, что детали конкретного участия естественных регуляторных аутоантител в механизмах эмбрио- и фетогенеза пока далеки от понимания. Однако идея “иммунологического гомункулуса” матери, выступающего в качестве фрейма (своего рода матрицы, проекта динамичной структурно-функциональной дифференцировки органов и тканей) формируемого организма будущего ребенка, может оказаться полезной и в плане понимания общих принципов иммунообусловленной внутриутробной регуляции морфологического созревания и органогенеза эмбриона и плода. До некоторой степени это предположение косвенно подкрепляется данными о феномене эпигенетического иммунного импринтинга, т.е. запечатлении и длительном (в течении месяцев и лет) сохранении особенностей гуморального иммунного статуса матери в репертуарах синтезируемых и секретируемых в общий кровоток собственных антител ее ребенка (Poletaev A.B., 1996).

В завершение этого раздела приведем весьма показательные результаты, полученные д.м.н. Р.С. Замалеевой (Казанский государственный медицинский институт) и д.м.н. С.О. Ключниковым (РГМУ), проводивших катамнестические обследования детей, рожденных матерями, обследованными нами на начальных этапах их беременности с помощью метода ELI-P-Тест и относившихся к классификационным группам к1...к4. Ранний адаптационный период наблюдавшихся детей проходил без видимых нарушений, и все они были выписаны из родильного дома в удовлетворительном состоянии. Однако катамнестические наблюдения за этими детьми в возрасте 2–4 лет позволили установить прямую зависимость между состоянием здоровья ребенка и состоянием гуморального звена иммунорегуляции эмбриона у его матери. При этом было обнаружено, что чем более отклонялись от физиологической нормы пара-

метры сывороточной иммунореактивности женщин в период первого триместра их беременности, тем хуже оказывались интегральные показатели здоровья их детей в последующем.

### 3.3.3. Ранний токсикоз

Патогенез ранних токсикозов изучен недостаточно, поскольку у большинства беременных женщин они протекают, как правило, относительно легко, купируются соответствующим режимом, медикаментозной терапией и редко приводят к необходимости прерывать беременность. Вместе с тем, если регистрируется прогрессирующая потеря массы тела, стойкие нарушения лабораторных показателей, то беременность приходится прерывать по витальным показателям (Радзинский В.Е. и соавт., 1990, 1991).

Под нашим руководством выполнена диссертационная работа М.Кадырова (1999), в которой изучен материал абортов, выполненных по медицинским показаниям у 23 женщин с тяжелыми ранними токсикозами в Москве и Ашхабаде. Оказалось, что морфологически выявлена выраженная патология МПО, которая характеризовалась снижением инвазивной активности интерстициального цитотрофобласта. Практически отсутствовал внутрисосудистый компонент 1-ой волны инвазии и, соответственно, выявлялось небольшое число маточно-плацентарных артерий с неполной гестационной перестройкой.

Это объясняет тяжесть повреждения плаценты при раннем токсикозе в виде несовершенного ангиогенеза, очаговой атрофии синцитиотрофобласта, отека или фиброза стромы ворсин. Иммуногистохимические маркеры подтвердили значительную редукцию капиллярной сети, малое число плацентарных макрофагов, а также слабые регенераторные потенции ворсинчатого цитотрофобласта. Следует подчеркнуть, что выявленные существенные изменения МПО и плацент представляют собой инициальный этап развития гестозов, который у большинства беременных женщин купируется, но, вероятно, оставляет структурный "след" для последующего возникновения гестоза во 2 или 3 триместре.

### 3.3.4. Самопроизвольное прерывание (аборты и неразвивающаяся беременность)

Наиболее частым видом патологии первого триместра являются самопроизвольные аборты и неразвивающаяся беременность. Их частота достигает 5–17% всех диагностированных беременно-

стей. Причины нарушений ранних сроков развития эмбриона не расшифрованы еще в должной мере. Поэтому дальнейшее изложение этого раздела состоит из двух частей:

1) клинико-лабораторной оценки общих изменений системы крови, эритропоза, липидного обмена, доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях;

2) выяснения патогенетических причин раннего невынашивания.

### **3.3.4.1. Клинико-лабораторная оценка.**

Одной из составляющих репродуктивных потерь является самопроизвольное прерывание беременности. К 2000 году эта проблема стала одной из самых актуальных в репродуктологии РФ. По данным МЗ РФ, в 1999 году самопроизвольно прервалась каждая пятая (!) желанная беременность, что вместе с преждевременными родами составило весомую часть репродуктивных и демографических потерь (более 170000).

Кулаков В.И. и Сидельникова В.М. (1996) считают невынашивание беременности одним из основных видов акушерской патологии. Частота этого осложнения остается стабильной в течение многих лет и составляет 15–20% всех желанных беременностей.

Столь высокая частота обусловлена тем, что выкидыши в первом триместре, составляющие 75–80% всех случаев преждевременного прерывания беременности, являются своего рода естественным отбором, элиминацией аномально сформировавшегося эмбриона. Около 25% случаев невынашивания составляет привычный выкидыш, при котором беременность чаще всего прерывается в первом триместре по типу неразвивающейся беременности.

В первые недели гестации самопроизвольному прерыванию беременности, как правило, предшествует гибель эмбриона или плода. Рассматривая причины прерывания беременности в эти сроки, многие исследователи имеют в виду не причины выкидыша, а этиологические и патогенетические механизмы гибели эмбриона.

Самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно. Очень важно выяснить причину и понять патогенез прекращения гестации для назначения именно патогенетического, а не симптоматического лечения, которое зачастую оказывается уже неэффективным.

### 3.3.4.2. Цитохимические исследования.

С целью выявления клинико-функциональных изменений гемопоэза и активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при невынашивании нами были изучены показатели периферической крови. Достоверное снижение общего гемоглобина и эритроцитов наблюдалось при угрозе прерывания беременности на фоне инфекции и экстрагенитальных заболеваний (в эту группу включены и беременные с анемией) ( $p < 0,05$ ), при неразвивающейся беременности ( $p < 0,05$ ).

Показатель СОЭ увеличивался во всех основных группах, но наибольшие значения были у женщин с самопроизвольным абортom и неразвивающейся беременностью ( $p < 0,05$ ). Скорость гемолиза эритроцитов (ССГЭ) достоверно снижалась у пациенток с угрозой прерывания беременности на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС), экстрагенитальных заболеваний, неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортom. Самые низкие значения этих показателей были при неразвивающейся беременности, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Количество тромбоцитов снижалось от  $307,5 \pm 7,3 \times 10^9/\text{л}$  у беременных с угрозой прерывания до  $215,0 \pm 19,6 \times 10^9/\text{л}$  у пациенток с самопроизвольным выкидышем ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наиболее выраженные изменения показателей периферической крови были выявлены у беременных при неразвивающейся беременности и самопроизвольном выкидыше.

Для выявления особенностей функционирования лейкоцитов в I триместре осложненной беременности анализировалась лейкограмма и исследовался лизосомально-катионный тест (ЛКТ) НГ по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК).

У женщин с угрозой прерывания беременности на фоне инфекции было достоверно больше ( $p < 0,05$ ) общее количество лейкоцитов, нейтрофилов с увеличением доли сегментоядерных, эозинофилов и меньше — лимфоцитов. Аналогичные изменения выявлены у пациенток с самопроизвольным абортom. Особенностью же лейкоцитарной формулы женщин с неразвивающейся беременностью явилось достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) моноцитов и уменьшение доли базофилов и эозинофилов.

Из анализа приведенных выше данных следует, что угроза прерывания инфекционного генеза и самопроизвольный аборт сопровождаются достоверным повышением ( $p < 0,05$ ) количества общих лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и уменьшением лимфоцитов. Однако выявленные изменения не характеризуют функ-



циональные свойства лейкоцитов, особенно зрелых нейтрофилов, поэтому мы исследовали содержание катионных белков в НГ при помощи ЛКТ, который может служить показателем бактерицидных свойств нейтрофилов.

При сравнении ЛКТ у пациенток с угрозой прерывания беременности со здоровыми беременными, с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) было выявлено снижение СЦК: у беременных с угрозой выкидыша без инфекции и неразвивающейся беременностью — на 20%, при угрозе прерывания беременности на фоне инфекции и АФС — на 24–26%. При самопроизвольном выкидыше был самый низкий показатель, равный 1,10 у.е., что на 30% ниже нормы.

В работе сопоставлялись СЦК и количество нейтрофилов. Нормальное или увеличенное количество НГ при осложненной беременности не сопровождалось повышением функциональной активности нейтрофилов. На основе этого анализа можно сделать вывод о необходимости проведения ЛКТ с целью определения функциональной активности нейтрофилов и неспецифической резистентности организма, которая, по результатам наших исследований, значительно снижена у беременных с АФС и самопроизвольным выкидышем.

Количество эритроцитов и общего гемоглобина при неосложненной беременности поддерживается на физиологическом уровне за счет уравнивания процессов разрушения и продукции красных клеток с адекватным синтезом в них гемоглобина. При этом общий анализ крови не может отражать все приспособительные процессы в кроветворении, которые развиваются в связи с беременностью и при её осложнениях. Для раскрытия возможных нарушений гемопоэза при угрозе прерывания беременности различного генеза нами изучались процессы эритропоэза и тромбоцитопоэза.

Эритропоэз у пациенток с угрожающим выкидышем на фоне инфекции и при самопроизвольном выкидыше достоверно ( $p < 0,05$ ) изменялся: суточный эритропоэз (СЭ) повышался на 20% по сравнению со здоровыми беременными, средняя продолжительность жизни эритроцитов (СПЖЭ) снижалась на 10 суток. При АФС и неразвивающейся беременности выявленные нарушения менее выражены: СЭ увеличивался на 14%, а СПЖЭ уменьшалась на 6–7 суток по отношению к контрольной группе.

При угрозе прерывания беременности различного генеза достоверно снижалось количество тромбоцитов. При этом наибольшее снижение количества тромбоцитов наблюдалось в группах ау-

тоиммунной патологии, неразвивающейся беременности и самопроизвольном аборте, при которых количество тромбоцитов снижалось до  $215 \times 10^9/\text{л}$ . При осложненной беременности суточный тромбоцитопоз (СТ) также увеличивался, а средняя продолжительность жизни тромбоцитов (СПЖТ) снижалась. У беременных с угрозой выкидыша на фоне инфекции эти показатели незначительно отличались от таковых у здоровых беременных (СТ ниже на 5–7% и СПЖТ на 1–2 суток).

Наиболее достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) СПЖТ по сравнению с контрольной группой наблюдалось у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортом на 3,5–4 суток.

Самопроизвольному прерыванию беременности способствовали выраженные изменения показателей периферической крови, снижение функциональной активности нейтрофилов и неспецифической резистентности организма, а также уменьшение СЭ, СТ и увеличение СПЖЭ и СПЖТ. Мы считаем, что данные показатели необходимо использовать в качестве диагностических и прогностических критериев формирования первичной ПН, а именно: падение ЛКТ до 1,3 у.е., увеличение СЭ до  $76 \times 10^9/\text{л}$  и СТ —  $36 \times 10^9/\text{л}$ , сокращение СПЖЭ до 55 суток и СПЖТ — 8 суток свидетельствует о компенсированной ПН. При субкомпенсированной форме ПН — ЛКТ снижается до 1,2 у.е., СПЖЭ — 52 суток, СПЖТ — 7,4 суток, СТ на 11%, а СЭ увеличивается на 14% по сравнению с физиологической беременностью. Признаками декомпенсации служат уменьшение ЛКТ до 1,10 у.е. и ниже, СПЖЭ до 47 суток, СПЖТ — 7 суток, СТ на 22%, увеличение СЭ на 21–25% по отношению к аналогичным показателям при физиологической беременности.

Для выяснения изменений модификации липидов клеточных мембран при беременности мы провели анализ состава жирных кислот мембран эритроцитов при помощи газо-жидкостной хроматографии. Эритроцитарные мембраны являются удобным объектом, так как в зрелых эритроцитах ЖК не образуются *de novo* на протяжении их жизни. Исследования проводились в I триместре беременности, поэтому полученные результаты отражали состояние липидов в клеточных мембранах организма женщины с самого начала развития беременности.

При угрозе прерывания беременности достоверно нарастает содержание миристиновой, пальмитолеиновой, олеиновой и эйкозатриеновой ЖК, но концентрация арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК достоверно понижается ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой женщин с физиологиче-

ским течением беременности. Доля ненасыщенных ЖК при этом достоверно нарастает. При угрозе прерывания беременности содержание арахидоновой ЖК в мембранах эритроцитов в два раза ниже, чем у здоровых беременных.

У пациенток с угрозой прерывания беременности концентрация эйкозатриеновой (C20:3  $\omega$ -9) ЖК достоверно увеличивается ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем здоровых женщин во время беременности. При анализе состава ЖК мембран эритроцитов мы вычисляли несколько показателей, которые могут свидетельствовать об изменениях и нарушениях липидного состава биомембран.

Одним из них является коэффициент эффективности метаболизации (КЭМ) эссенциальных ЖК. В случаях неосложненной беременности определялось его достоверное снижение ( $p < 0,001$ ). У беременных с угрозой прерывания определялось резкое снижение КЭМ ( $p < 0,001$ ) в 2,5 раза по отношению к здоровым беременным. Такое выраженное изменение КЭМ у пациенток с угрозой прерывания беременности свидетельствует о нарушении синтеза арахидоновой ЖК при резком снижении ПНЖК семейства  $\omega$ -3.

Суммируя ЖК по семействам  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6, мы определили, что при осложненном течении беременности эти показатели несколько ниже, чем при физиологическом. Отношение сумм ЖК семейств  $\omega$ -6 к  $\omega$ -3 возрастает в 3,5 раза при наступлении и развитии беременности, а также при возникновении ее осложнений. Это свидетельствует о резком снижении ЖК  $\omega$ -3 на фоне уменьшения синтеза ЖК  $\omega$ -6. Отношение суммы насыщенных к ненасыщенным ЖК изменяется в сторону достоверного увеличения ( $p < 0,05$ ) доли ненасыщенных ЖК при беременности. У пациенток с угрозой прерывания данный показатель был выше, чем у здоровых беременных, но достоверно не отличался ( $p > 0,05$ ).

Представлено отношение количества линолевой ЖК к арахидоновой и эйкозатриеновой ЖК к арахидоновой ЖК. Оба эти показателя достоверно увеличиваются ( $p < 0,001$ ) у женщин с угрозой прерывания беременности, что свидетельствует о значительном снижении концентрации C20:4 у данной группы обследованных. При этом соотношение 20:3/20:4 поднимается до  $0,455 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о нарастании содержания эйкозатриеновой (20:3) ЖК семейства  $\omega$ -9.

Таким образом, при невынашивании беременности значительно нарастает содержание миристиновой, пальмитоолеиновой, олеиновой и эйкозатриеновой ЖК, но концентрация арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой

ЖК достоверно понижается по сравнению с физиологическим течением беременности. Доля ненасыщенных ЖК при этом достоверно нарастает. Однако самым основным нарушением в распределении ЖК в эритроцитарных мембранах при патологии беременности является развитие дефицита арахидоновой и линолевой ЖК, класса  $\omega$ -6 на фоне значительного снижения ЖК класса  $\omega$ -3 и увеличения эйкозатриеновой (20:3) ЖК семейства  $\omega$ -9.

Для более полного изучения молекулярных механизмов развития первичной ПН в ранние сроки беременности у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности мы исследовали содержание общих липидов (ОЛ), фосфолипидов (ФЛ), общего холестерина (ОХ) в плазме крови и эритроцитарных мембранах, а также процессы ПОЛ и антиоксидантной активности липидов. Количество ОЛ было достоверно больше в группах с угрозой прерывания беременности на фоне инфекции и при самопроизвольном аборте. Концентрация ФЛ и ОХ повышалась у всех женщин с недонашиванием беременности, но достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) определялось у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Значительные изменения наблюдались при анализе содержания первичных и конечных продуктов ПОЛ в плазме крови. У пациенток с угрозой прерывания беременности данные показатели изменялись значительно: при самопроизвольном аборте достоверно выше ( $p < 0,05$ ) содержание диеновых конъюгатов (ДК) по сравнению со здоровыми беременными. Количество малонового диальдегида (МДА) увеличено ( $p < 0,05$ ) во всех случаях с угрозой прерывания беременности.

Таким образом, при невынашивании беременности ОЛ, ФЛ и ОХ в плазме крови увеличиваются в значительной степени, указывая на переключение организма в энергетическом метаболизме на липидный обмен. При этом в плазме крови нарастают первичные и конечные продукты реакций ПОЛ. В мембранах эритроцитов содержание ОЛ и ФЛ при угрозе прерывания беременности заметно снижается. В группах с угрозой прерывания беременности на фоне инфекции мы наблюдали достоверное снижение ОЛ по отношению к здоровым беременным, а ФЛ — у женщин с самопроизвольным абортом. Интересно, что при этом возрастает содержание ОХ в биомембранах у всех пациенток с невынашиванием беременности. Это также подтверждается достоверным увеличением соотношения ОХ : ФЛ при любой беременности, а в сравнении с физиологическим ее течением прогрессивно нарастает у обследованных женщин с угрозой прерывания на фоне инфекции, неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортом.

Можно сделать вывод о том, что при невынашивании беременности в мембранах эритроцитов заметно снижается содержание ОЛ и ФЛ но при этом прогрессивно нарастает содержание ОХ то есть, уменьшение структурных фосфолипидов в мембранах сопровождается накоплением в них холестерина. Как указывалось выше, мы определили некоторые показатели ПОЛ в мембранах эритроцитов. Представленные данные демонстрируют изменения количества продуктов ПОЛ: ДК и МДА возрастало у всех беременных, за исключением пациенток с самопроизвольным выкидышем, у которых концентрация ДК несколько меньше нормы. Количество МДА в группах с самопроизвольным выкидышем, неразвивающейся беременностью и антифосфолипидным синдромом (АФС) было в среднем в два раза, а у пациенток с угрозой выкидыша в 1,5 раза больше, чем в первой группе.

Изучены показатели интенсивности ПОЛ и состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) при помощи определения СПГЭ и антиокислительной активности (АОА) липидов эритроцитарных мембран. СПГЭ при развитии беременности увеличилась на 6% за 2 часа, при угрозе невынашивания — в среднем на 19%, неразвивающейся беременности — на 30% и, наконец, самый высокий показатель при самопроизвольном выкидыше — 62,4%.

АОА липидов определяет степень АОЗ организма. Во время физиологической беременности она увеличивается на 25%. Однако при угрозе выкидыша на фоне инфекции, неразвивающейся беременности и самопроизвольном аборте АОА липидов снижается на 50–60% по сравнению с неосложненной беременностью. На основе указанных выше данных можно сделать вывод об интенсификации процессов ПОЛ при осложненной беременности, которые протекают на фоне выраженного истощения АОА липидов.

При недонашивании беременности происходит модификация клеточных мембран ЖК с развитием дефицита арахидоновой и линолевой ЖК на фоне значительного снижения ЖК класса  $\omega$ -3 и увеличения эйкозатриеновой ЖК семейства  $\omega$ -9. Увеличивается доля ненасыщенных ЖК, а также ПНЖК с 20 и 22 углеродными атомами. Данные изменения происходят на фоне повышения количества ОЛ, ФЛ и ОХ в плазме крови, что указывает на переключение организма в энергетическом метаболизме на липидный обмен. В мембранах эритроцитов при этом заметно снижается содержание ОЛ и ФЛ, но прогрессивно нарастает содержание ОХ то есть уменьшение структурных фосфолипидов в мембранах сопровождается накоплением в них холестерина, другими словами, происходит «холестериноз» мембран. Наступление беременности сопровожда-

ется интенсификацией ПОЛ, которая у пациенток с невынашиванием беременности протекают при истощении АОА липидов. Наиболее выраженные изменения данных показателей выявлены в группах с самопроизвольным абортom, что возможно связано с субкомпенсированной и декомпенсированной ПН.

Таким образом, ряд показателей липидного метаболизма: количество олеиновой, линолевой, линоленовой, арахидоновой, эйкозатриеновой ЖК, КЭМ эссенциальных ЖК, содержание в плазме крови и мембранах эритроцитов ОХ, ОЛ, МДА, ДК, а также СПГЭ, АЗП, АОА липидов могут быть использованы в качестве диагностических, прогностических критериев ПН и для оценки эффективности проводимой терапии. Выраженные изменения липидов в биомембранах эритроцитов, а также лизосомально-катионного теста нейтрофильных гранулоцитов свидетельствуют о нарушении секреторной функции ранней плаценты.

Изменения белоксинтезирующей функции плаценты проявляются в изменении синтеза ТБГ, в основном, продуцирующегося синцитиотрофобластом, а также АМГФ и ПАМГ, отражающих состояние децидуальной оболочки и материнской части плаценты. С целью определения возможных нарушений мы определяли концентрацию ТБГ и АМГФ в сыворотке крови беременных. У пациенток с угрозой прерывания беременности был зарегистрирован подъем уровня ТБГ до 27,2 мкг/мл к 8–9 неделям с дальнейшим снижением его к 16 неделям. У женщин с угрозой прерывания беременности динамика изменений концентрации АМГФ аналогична таковым при физиологической беременности, но показатели достоверно ниже ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, секреторная деятельность плаценты и децидуальной ткани эндометрия при осложненной беременности заметно нарушается.

Нарушения иммунных взаимосвязей в системе мать-плацента-плод являются одними из наиболее важных звеньев в патологическом течении беременности.

В настоящее время для прогнозирования течения и исходов беременности можно использовать ELI-P-Тест, в основе которого лежит выявление подгрупп регуляторных аутоантител.

Различные патологические состояния (вирусные инфекции, радиация, химические агенты, стрессы) могут приводить к увеличению или аномальному снижению их уровня. Результаты исследования нашей сотрудницы Н.Т.Хахвы и соавт. (2002) подтвердили изложенные в разделе 3.3.1 сведения о том, что у женщин с невынашиванием и “гиперреактивностью” по эмбриональным АТ

чаще развивается ПН, что, видимо, обусловлено состоянием иммунореактивности организма беременной на ранних сроках гестации.

Исследования Духиной Т.А. (2001) выявили наиболее ранние сроки (7–8 недель гестации) для доплерометрического исследования кровотока МА с целью диагностики его нарушений. Определенные при этом изменения в сосудистом русле являются отражением неполной инвазии цитотрофобласта, ведущей к развитию угрозы прерывания беременности, ПН. Допплерометрические кривые во всех трех группах сосудов (маточные, радиальные и спиральные артерии) характеризуются наличием систолического и достаточно высокого диастолического компонентов волны. Появление “протодиастолической вырезки”, например, в волнах, регистрируемых от МА, может являться маркером нарушения гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне и предшествовать самопроизвольному прерыванию беременности. По мнению М.В.Медведева (1996), диастолическую выемку следует регистрировать, когда ее вершина достигает или находится ниже уровня конечной диастолической скорости. Он же указывает на то, что патологические кривые скоростей кровотока МА характеризуются неустойчивостью, в связи с чем численные значения индексов сосудистой резистентности, полученные в разные дни, могут иметь существенные расхождения, но всегда остаются выше нормативных значений.

На недостаточность плацентации, приводящей к прерыванию беременности на ранних сроках, может указывать и повышение ПИ изолированно в МА, при неизменных показателях ПИ и ИР в СА. Результаты исследований, представленные И.В.Шаламовым, Г.Н.Перфильевой (2000), показали, что гемодинамические изменения при угрозе прерывания беременности могут характеризоваться высокими индексами периферического сосудистого сопротивления либо в межворсинчатом пространстве, либо в СА.

Некоторое увеличение периферического сосудистого сопротивления в 7–8 недель беременности при неосложненном ее течении можно расценивать как своеобразный ответ МА на пик первой волны инвазии цитотрофобласта. При угрозе прерывания беременности данной реакции МА нами зарегистрировано не было.

При доплерометрическом исследовании кровотока в МА у женщин с угрозой прерывания беременности было отмечено изменение периферического сопротивления, которое проявлялось в постепенном снижении ПИ практически во всех случаях в сравнении с контрольной группой. При этом наиболее статистически достоверные различия ПИ МА в контрольной и основной группах наблю-

дались при сроке гестации 7–8 недель. К окончанию первого триместра беременности ПИ МА в контрольной группе и при угрозе прерывания беременности У женщин, беременность которых протекала на фоне угрозы ее прерывания, отмечено достоверное снижение диастолического компонента кровотока в СА центральных участков плацентарного ложа, однако при этом сохранялась разница значений СДО, ИР и ПИ с аналогичными показателями в периферической части плацентарного ложа ( $p < 0,05$ ).

У женщин с угрозой прерывания беременности при доплерометрическом исследовании кровотока в МА выявлено постепенное снижение ПИ в сравнении с контрольной группой, которое выявлялось практически во всех случаях. При этом наиболее достоверные различия ПИ МА в контрольной и основной группах наблюдались при сроке гестации 7–8 недель.

Максимальные различия показателей ПИ в РА и СА при угрозе прерывания и без него, так же, как и в МА, приходились на период 7–8 недель гестации. Однако при этом отмечалось отсутствие физиологического повышения диастолического компонента кровотока, характерного для периода гестационных изменений СА, обусловленных второй волной эндovasкулярной миграции трофобласта.

Таким образом, в МПО сфокусированы многие аспекты эндокринных, реологических, иммунных нарушений в организме матери, что диктует целесообразность более широкого и тщательного обследования женщин с той или иной патологией и, по возможности, устранения причин, могущих вызвать аномальное течение беременности, в том числе досрочное ее прерывание.

Изменение активности лизосомальных ферментов играет важную роль в патогенезе осложненной беременности. Потери беременности в 1 триместре связаны со снижением активности цитотрофобласта. Воздействие на плод в период его внутриутробного существования веществами, блокирующими те или иные лизосомальные ферменты, приводит к нарушению процессов эмбриогенеза и возникновению врожденных уродств (Finn C. A., 1983). Показана роль лизосомального катепсина G в развитии гестоза. Выявлено, что содержание катепсина G в плазме крови может служить диагностическим и прогностическим критерием тяжести гестоза.

Нами проводилось исследование активности лизосомальных ферментов ACE и GLU в плазме крови, тканях хориона и ложа при осложнениях в первом триместре беременности. При угрожающем аборте в плазме крови не выявлено достоверного изменения активности ACE, хотя она имела тенденцию к снижению, а актив-



ность GLU снижалась значительно. При самопроизвольном аборте активность АСЕ снижалась значительно и достоверно отличалась от активности АСЕ при нормальной беременности, а при неразвивающейся беременности снижение было еще более значительным.

Активность GLU в плазме крови, хоть и была снижена, но не имела такой тенденции, как АСЕ. Таким образом, снижение ферментативной активности АСЕ в плазме крови может явиться диагностическим критерием нарушения развития беременности. Данных об исследовании лизосомальных ферментов в плазме крови при осложнениях в первом триместре беременности в доступной литературе нами не найдено. Маamedaлиевой Н.М., Ищенко В.М., Фурсовой З.Х. (1991) доказано, что у пациенток, страдающих привычным невынашиванием, в лейкоцитах крови снижена активность целого ряда ферментов, в том числе и ферментов лизосом.

Этот факт может оказаться важным для ранней диагностики неблагоприятного течения беременности, и, возможно, прогноза развития ПН у этих больных. Вероятно, снижение ферментативной активности в крови при осложнениях в ранние сроки беременности связано с угнетением энергетических процессов в клетке.

В тканях хориона и ложа при самопроизвольном аборте и при неразвивающейся беременности активность обоих ферментов снижалась, причем менее выраженным данное снижение было при самопроизвольном аборте и более значимым — при неразвивающейся беременности.

Многочисленные исследования (Перетятко Л.П., 1987; Нефедова Н.Г., 1999), в которых изучалась активность различных ферментов в плаценте при самопроизвольных абортах, свидетельствуют о снижении активности многих энзимов, а при морфологическом изучении плацент (Калашникова Е.П., 1980) после выкидышей констатируется исчезновение в них лизосом, что подтверждает наши данные и опровергает утверждение Jones C.J.P., Fox H. (1977) об увеличении количества лизосом и активности их ферментов при первичной ПН.

Tedde G., Kuyawa M. (1978) считают, что снижение ферментативной активности хориона при осложнениях в ранние сроки беременности свидетельствует о деструктивных изменениях в хорионе и показывает степень нарушения кровообращения в нем. Возможно, низкая ферментативная активность хориона при невынашивании беременности в первом триместре является первопричиной данного осложнения. Мы предполагаем, что ферментативная недостаточность при осложненной беременности имеет место с начала развития беременности, при этом бластоциста не обладает тем

потенциалом литической активности, который необходим ей для полноценной инвазии цитотрофобласта и развитию первичной ПН. Степень ферментативных нарушений, возможно, определяет либо возможность сохранения данной беременности, либо ее прерывание. Наряду с выраженным уменьшением в тканях общей активности ферментов свободная активность уменьшается в гораздо меньшей степени, что находит свое отражение в степени проницаемости мембран лизосом. Таким образом, активность ферментов в тканях снижается, а коэффициент проницаемости лизосомальных мембран (КПЛМ) возрастает. Возможно, повышение КПЛМ в условиях снижения ферментативной активности тканей является компенсаторным механизмом, при котором снижение активности приводит к большему выходу энзимов из клетки. Повышение проницаемости лизосомальных мембран свидетельствует о повреждении клеток хориона и ложа, которое, по-видимому, происходит при самопроизвольном аборте и неразвивающейся беременности. С другой стороны, исследования Иванчук И.И. (1999) дают основание полагать, что при увеличении лабильности их мембран лизосомы клетки обладают высокой апоптотической активностью, то есть возрастание КПЛМ может свидетельствовать об усилении апоптоза клеток хориона и ложа. К возможности усиления апоптоза при самопроизвольном прерывании беременности приходит в своем исследовании Н.Г. Нефедова (1999), которая выявила снижение в плазме крови содержания марганца и марганец-зависимых ферментов, что приводит к нарушению энергетики клетки и ее гибели.

Повышение проницаемости клеточных мембран, в том числе и мембран лизосом, связано с процессами перекисного окисления липидов в клетке. Продукты свободнорадикального окисления приводят к повышению проницаемости мембран и их деструкции. Л.М. Рзакулиевой (1991) показано, что при увеличении первичных и вторичных продуктов перекисаации на 45% и более происходит поражение клеточных мембран. Рядом исследователей (Рзакулиева Л.М., 1991; Князева Т.П., Пестрикова Т.Ю., Березина ГЛ., 1996; Нефедовой Н.Г., 1999) выявлено увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови у пациенток с невынашиванием беременности.

Анализ корреляционных взаимосвязей при осложнениях в первом триместре беременности показал, что при самопроизвольном аборте имеется прямая взаимозависимость активностей энзимов в хорионе и ложе, то есть чем ниже активность ферментов в ложе, тем ниже в хорионе и наоборот. При этом выявлена взаимооб-

условленность изменений активности двух энзимов, то есть, активности АСЕ и GLU зависят и друг от друга. При неразвивающейся беременности достоверно коррелирует с активностью ферментов в тканях только GLU в крови, при этом активность в крови GLU повышается при снижении общей и свободной активности АСЕ в тканях и при повышении общей GLU в хорионе.

Свободная активность АСЕ в хорионе снижается параллельно снижению ее в ложе. Прямая зависимость изменения активности ферментов в тканях выявлена между АСЕ и GLU. Коэффициент проницаемости лизосомных мембран (КПЛМ) в тканях зависит от уровня свободной и общей активности фермента и коррелирует с активностью GLU в плазме крови. Другими словами, выявлена зависимость активности ферментов в плазме крови, тканях и КПЛМ, а также взаимосвязь активности обоих энзимов между собой. Снижение ферментативной активности в тканях хориона, наряду с повышением проницаемости мембран лизосом, возможно, является одной из причин развития первичной ПН и невынашивания беременности в ранние сроки. Однако не исключено, что этот механизм может носить защитно-приспособительный характер.

Наше исследование, возможно, принесет новое понимание довольно острой проблемы — механизмов репродуктивных потерь в ранние сроки беременности — и поможет в разработке методов прогнозирования, ранней диагностики и терапевтических методов их предотвращения.

Таким образом, при осложнениях беременности в первом триместре происходит снижение активности лизосомальных ферментов в плазме крови. При угрожающем аборте в плазме крови выявлено достоверное снижение GLU и незначительное АСЕ. При самопроизвольном аборте и неразвивающейся беременности в плазме крови достоверно снижается активность АСЕ. В тканях хориона и ложа при самопроизвольном аборте и неразвивающейся беременности происходит одновременное снижение активностей обоих ферментов.

### **3.3.5. Патогенетические причины спонтанных абортов и неразвивающихся беременностей**

Потери в течение первого триместра подразделяются на ранние аборты, которые проходят “под флагом” нарушений менструального цикла, самопроизвольные аборты и несостоявшиеся аборты и/или неразвивающиеся (замершие) беременности. Существуют также клинические их разновидности, например, угрожаю-

щий, начавшийся аборт или аборт в ходу. Для повторяющихся 2 и более раз самопроизвольных аборт или неразвивающихся беременностей используется термин — привычный выкидыш (англ. recurrent pregnancy loss), или привычное невынашивание. В акушерской практике принято выделять два основных типа: спонтанный выкидыш и несостоявшийся выкидыш, которые имеют как общие или пересекающиеся этиологические причины, так и существенные клинические особенности, например, по времени возникновения и степени сократительной деятельности матки.

**Ранние аборты** — это элиминация продукта зачатия в пределах 3–5 недель после оплодотворения. Как правило, женщина не чувствует себя беременной (субклиническая фаза), и поэтому не замечает хориального мешка небольшого диаметра среди менструальных масс. Частота указанных ранних потерь беременности трудно поддается учету, хотя имеются статистические данные, что самые ранние аборты составляют до 60% всех беременностей, если их тщательно диагностировать в первые недели. Считается, что столь высокий уровень ранних аборт в человеческой популяции является биологическим инструментом естественного отбора, так как при целенаправленном исследовании ранних абортусов среди них находят от 60 до 80% грубых хромосомных аномалий.

Успешность гистологического анализа ранних абортусов во многом зависит от объема поступающего материала и полноту анамнестических данных. Женщины редко ориентированы акушерами на необходимость выделения из менструальных масс хориального мешка; они не знают как сохранить и тем более зафиксировать абортированный материал. Элиминация зародыша чаще всего происходит в домашних условиях. Чтобы сохранить абортуса, его нужно отделить от менструальных масс и поместить в какой-либо фиксатор, например, залить водкой в должном объеме. В пределах 1–2 суток зафиксированный хориальный мешок должен быть доставлен в патологоанатомическое отделение для последующего макро- и микроскопического изучения.

Среди ранних абортусов преобладают пустые зародышевые мешки, заполненные светлой, студенистой жидкостью; они обычно элиминируются до 4-ой недели п.о. Намного реже встречаются зародышевые мешки с резко гипоплазированной одной или двумя общающимися амниотическими полостями, либо с желточным мешком при отсутствии зародышевого диска. Важно то, что в 70–74% пустых зародышевых мешков выявляется патология хромосом, в частности, аутомсомные трисомии составляют 60%, тетраплоидии — 23%, триплоидии — 14,8%, моносомия X — 8,9%, про-

чие нарушения — 3,3%. Гистологически истонченная стенка хориального мешка изнутри представлена рыхлорасположенными мезенхимальными клетками (остатки внезародышевого целома, а снаружи небольшими выростами — ворсинами мезенхимального типа, без признаков ангиогенеза в строме).

Современные технологии ЭКО, в частности, преимплантационная генетическая диагностика в одном или двух бластомерах, выделенных из искусственно оплодотворенной яйцеклетки (стадия 2 — морула), выявляет 19–30% хромосомных аномалий в морфологически нормальных морулах, подтверждая тем самым наличие генетического брака на самых первых этапах развития человека.

Следовательно, ранние спонтанные аборт — это дефекты дробления (стадия 2), бластулогенеза (стадия 3), фиксации и инвазии бластоцисты (стадия 4, 5), а также зародыша (стадии 6, 7, 8), обусловленные, главным образом, грубыми хромосомными аномалиями. Из этого следует важная практическая рекомендация: при выявлении пустого зародышевого мешка (особенно повторном или многократном) требуется обязательное генетическое обследование супругов.

**Спонтанные аборт** — (от 5-ой недели до конца первого триместра) составляют 15–20% всех желанных беременностей. Кроме спорадических случаев, наибольшее клиническое значение имеют повторяющиеся аборт и неразвивающиеся беременности, когда женщина последовательно теряет 2, 3 и более беременностей. В основе привычного невынашивания лежат многообразные нарушения репродуктивной системы женщины. Поскольку этиологические причины двух вышеприведенных форм повторяющихся спонтанных и несостоявшихся абортов сходны и требуют одинаковой диагностической тактики, то их следует объединить в одном разделе, как это принято в зарубежных публикациях.

Выяснение причин привычного невынашивания беременности в первом триместре представляет собой весьма трудную задачу как по количеству возможных этиологических факторов, так и по сложности и дороговизне используемых методов исследования. Ближе всего к реальной акушерской практике стали результаты комплексного анализа Stephenson M.D. (1996), который специально изучил частоту факторов, приводящих к повторяющимся аборт у 197 супружеских пар. На первом месте оказались эндокринопатии матери (20%), в частности, недостаточность лютеиновой фазы цикла и гипотиреоз у женщины; на втором — аутоиммунные причины (20%), а именно, антифосфолипидный синдром, НЛA-совместимость супругов и т.д.; на третьем — анатомические анома-

лии матки, такие как дериваты мюллера протока, внутриматочные синехии и т.д.; на четвертом — хромосомные аномалии (3,5%) и небольшой процент инфекционных причин (0,5%). Можно критически оценивать эти соотношения этиологических факторов (в России на первое место выходят воспалительные причины), но наиболее интересен основной вывод автора: у 84 из 197 пар (42,6%) причины привычного невынашивания остались невыясненными.

Если удастся исследовать целые хориальные мешки (при спонтанных абортах), то по внешнему виду они подразделяются на пустые мешки (анэмбриония) и мешки с гипоплазией эмбриобласта или эмбриона. При тщательном изучении можно выявить ранние нарушения провизорных органов и аномалии развивающихся органов эмбриона. Модифицируя классификацию аномалий в раннем периоде развития человека В.П.Кулаженко (1991), мы дополнили ее новыми формами и экстраполяциями на стадии развития эмбриона (см. табл. 4.): слева представлена патология последа, а справа — пороки развития эмбриона (А.П.Милованов, 1999).

При сравнении частоты встречаемости пороков развития в группах спонтанных и медицинских абортс 1-го триместра (Кулаженко В.П., 1991), было показано явное преобладание врожденных аномалий при выкидышах: пороки ЦНС — соответственно 0,7–1,3% и 0,28%, сердечно-сосудистой системы — 0,2 и 0,12%, желудочно-кишечный тракт — 0,3–1,4 и 0,4%; множественные пороки развития, включая следующие хромосомные синдромы: триплоидия — 6,5–9,5 и 0,96%, моносомия X — 8,9–9,8 и 0,1%, трисомия D — 5,5 и 0,13%, трисомия 16 — 6,5–8,7 и 0,27%, трисомия 21 — 2,7 и 0,54%, трисомия 22 — 2,2–4,3 и 0,13%.

Таким образом, при спонтанных абортах регистрируется обширный спектр аномалий последа и внутренних органов эмбриона. Столь же разнообразны и этиологические факторы, которые могут привести к потерям беременности в 1-ом ее триместре. Далее рассматриваются основные причины и их сочетания при повторяющихся выкидышах (абортс и неразвивающиеся беременности).

*Эндокринные причины* объясняются тем, что фазная структурная перестройка эндометрия осуществляется в результате тонкой регуляции функции ЦНС, яичников и восприимчивости железисто-стромального компонента эндометрия. Любой гормонально-паракринный дисбаланс приводит к неадекватной перестройке эндометрия и тем самым препятствует полноценной имплантации и плацентации. Чаще всего речь идет о недостаточности лютеиновой фазы цикла, когда дефицит прогестерона приводит к слабой децидуализации стромального компонента эндометрия. Это

Таблица 4

## Классификация эмбриопатий и аномалий последа

<b>1. Пороки развития последа и начального гистогенеза зародыша (от 13-го до 19-20-го дня гестации, после оплодотворения)</b>	
А. Гипоплазия и аплазия аллантаоисной ножки	1. Аномалии осевого комплекса у зародыша 6-8 пресомитных стадий
Б. Остановка развития плаценты на этапе мезенхимальных (вторичных) ворсин	2. Гипо- и аплазия хорды и нервной пластинки
<b>2. Пороки развития последа и начального органогенеза эмбриона (от 20-21-го по 34-ый день после оплодотворения)</b>	
В. Аномалии пуповины, в том числе аплазия одной пупочной артерии	3. Панорганодисплазии с аномалиями формы эмбриона 9-12-х и 13-15-х сомитных стадий
Г. Укорочение пуповины и грыжа брюшной стенки	4. Неучтенные аномалии при спонтанных абортах.
Д. Остановка развития плаценты на этапе эмбрионных (третьих) ворсин	
Е. Амниотические тяжи и сращения	Частичные или полные ампутации конечностей
Ж. Недостаточность 1-ой волны инвазии цитотрофобласта	Спонтанные ранние аборты
<b>3. Патология последа и позднего органогенеза (от 35-го до 70-го дня после оплодотворения)</b>	
И. Неполный пузырьный занос	5. Врожденные кистозные шейные лимфангиомы
К. Истинный (полный) пузырьный занос	6. Одиночные и множественные пороки развития органов и систем
Л. Ранний олигогидрамнион	7. Неразвивающаяся беременность
М. Ранний полигидрамнион	
Н. Кисты пуповины и персистенция желточного протока, экстрамембранная беременность	

выражается в уменьшении числа зрелых децидуальных клеток за счет преобладания незрелых и созревающих их вариантов. Незавершенная децидуализация стромальных клеток эндометрия коррелировала с гипоплазией ворсин плаценты, дистрофией или частичным некрозом их эпителия. Если количество ворсин с нарушенной структурой не превышало 15%, то это не отражалось на клинической картине беременности. Превышение этого условного порога приводило к спонтанному ее прерыванию (В.М. Уткин, Ю.И. Ухов, Б.И. Глуховец и др., 1987).

Недостаточность лютеиновой фазы цикла является результирующим состоянием репродуктивной системы женщины; к нему

приводят многочисленные эндокринопатии, такие как стертые формы поликистоза яичников, гиперандрогении различного генеза, гиперпролактинемии, гипогонадотропные состояния, нарушения функций щитовидной и поджелудочной желез и т.д. Поэтому так необходимо тщательное изучение гормонального профиля женщины, перенесшей спонтанный аборт, чтобы назначить ей патогенетическое лечение.

Кроме непосредственных гормональных причин, влияющих на структуру стромального компонента эндометрия, при повторяющихся спонтанных абортах наблюдается патология эндометриальных желез в виде недостаточной их секреции, в частности, эндометриального белка АМГФ. В комплексном исследовании Dalton C.F. et al (1995) была определена концентрация АМГФ в смывах из полости матки у женщин в межгравидарном периоде при повторяющихся спонтанных выкидышах и в контрольной группе женщин. Эти результаты были сопоставлены с биопсиями эндометрия, взятыми во время лютеиновой фазы цикла ( $\approx 25-26$  дней). Оказалось, что у большинства женщин (55%) с привычным невынашиванием в смывах определена низкая концентрация АМГФ ( $< 5$  нг/мл). Это совпадало со структурным отставанием в развитии эндометриальных желез.

Следовательно, структурная готовность эндометрия в секреторной фазе цикла и во время имплантации бластоцисты является решающим условием дальнейшего развития беременности, а нарушения перестройки эндометрия закономерно приводят к повторяющимся ранним репродуктивным потерям. Кроме целенаправленного исследования гормонального профиля женщины, важное диагностическое значение имеет морфологическое изучение соскоба из полости матки (лучше кюретаж), а также цуг- или пайпель-биопсия эндометрия в межгравидарном периоде.

Сопоставляя картины нормального менструального цикла с патологией эндометриальных желез, опытный морфолог определяет признаки запаздывания секреторных преобразований эндометрия, которые являются отражением гормональных нарушений. Лучше всего биопсии эндометрия проводить в конце секреторной фазы (в промежутке между 18 и 24 днями цикла), поскольку в это время достигает максимума секреторная активность желез и отсутствует предменструальная реакция, в частности, лейкоцитарная инфильтрация, которая фиксируется за 3 дня до начала менструации.

Особо следует остановиться на пайпель-биопсии (аспирационная биопсия гибким пластиковым цилиндром, без расшире-



ния шейки матки). Наш опыт использования пайпель-биопсии (совместно с О.Ф.Серовой) убедил в целесообразности ее применения не только для диагностики гормональных нарушений циклической перестройки эндометрия после спонтанного аборта, но и в целях проверки эффективности проведенной гормональной коррекции в предгравидарном периоде у этих женщин.

**Патология хромосом** часто выявляется в случаях привычного невынашивания, хотя определить ее удельный вес среди других этиологических причин довольно трудно; в предыдущие годы диагностировались только грубые нарушения кариотипа, а сейчас появились возможности дополнительно диагностировать более тонкие дефекты, в частности, транслокации и делеции отдельных участков хромосом и даже атипичные гены.

Важно подчеркнуть различный вклад в ранние потери беременности определенных типов хромосомных аномалий. По суммированным данным, привычное невынашивание обусловлено хромосомными нарушениями в 30,5–32,0% случаев, из них в половине выявлялись трисомии, в 23,7% — моносомия X (45, XO) и в 17,4% — полиплоидия (в основном — триплоидия). Обращает внимание уменьшение общего числа триплоидий в сравнении с ранними абортами (см. выше).

Как правило, трисомия или моносомия являются следствием нерасхождения хромосом при гаметогенезе, причем патология ооцитов чаще всего связана с возрастом матери. В одном из последних обзоров цитогенетического анализа привычных выкидышей (M.D. Stephenson et. al, 2002) среди 420 в 225 случаях выявлен патологический кариотип, причем у большинства матерей возраст был более 36 лет. В 195 случаях (46%) диагностированы цитогенетические нарушения: 131 случай (66,5%) — трисомии, 37 (19%) — полиплоидии, 18 (9%) — моносомия X, в остальных 45 случаях выявлены транслокации или комбинации трисомии 21 с моносомией X. Во всех подобных аномалиях кариотипа установлено, что в 3/4 случаев аномалии наследуются от родителей, а оставшая 1/4 — возникают вновь.

Следовательно, семейные пары с привычным невынашиванием подлежат современному цитогенетическому анализу. Наиболее часто выявляются трисомии и моносомия X. Среди транслокаций важна диагностика реципрокной транслокации, для которой необходим анализ сегментов хромосом матери и отца. В этих случаях при обмене участками хромосом в оплодотворенной яйцеклетке возникает нарушение формирования гаплоидного набора — получается гамета с удвоенным или утерянным участком хромосомы.

Как следствие возникают дефекты развития эмбриона и гипоплазия плаценты. Может ли патологоанатом по особенностям строения ворсин плаценты в соскобе из полости матки заподозрить тип патологии хромосом в конкретном случае невынашивания. Многочисленные ретро- и проспективные попытки такого рода (Vogel M. et al, 1984; Minguillon G. et al, 1989; Hustin J. et al, 1992; Van Lijnschoten et al, 1994 и др.) не дали категорического ответа на этот вопрос. Так, при тщательном изучении ворсин плаценты двумя независимыми морфологами, без предварительных данных о кариотипе, совпадения гистологического заключения с хромосомными аномалиями вообще, без детализации на отдельные их формы, достигнуто в 55% образцов. Авторы (Minguillon G. et al, 1989) делают важный вывод: гистологические признаки не дают возможности выявлять конкретные формы хромосомных аномалий.

Даже использование для этих целей трехмерной сканирующей микроскопии и морфометрии диаметра ворсин плаценты (G. Rockelein et al, 1990) позволило правильно диагностировать только общие нарушения кариотипа в 58,8%, без детализации их на моносомию X, триплоидии и трисомии. По данным G.H.Schuring – Blom et al (2002), при ретроспективном гистологическом анализе образцов ворсин с трисомией 13 или 18 (мозаицизм) было сделано 11 ложноположительных заключений из 51 верифицированного случая.

Таким образом, несмотря на значительный удельный вес хромосомных аномалий среди причин спонтанных аборт, возможности их гистологической верификации весьма ограничены. Мы согласны с мнением J.Hustin, E. Jauniaux (1992), что по гистологии ворсин плаценты можно заподозрить наличие аномалий кариотипа в тех случаях, когда отмечаются следующие структурные нарушения:

1. Редукция ветвления или беспорядочное развитие ворсин при общем сокращении межворсинчатого пространства;
2. Фокальное появление крупных ворсин с резко отечной стромой и эпителиальными инвагинациями;
3. Сочетание истончения эпителиального покрова с локальной, латеральной пролиферацией синцитио- и цитотрофобласта;
4. Общее или локальное отсутствие кровеносных сосудов, особенно в составе стенки хориального мешка.

Если к этому добавить констатацию анембрионии при УЗИ хориального мешка в матке, то суммы данных признаков достаточно, чтобы направить супружескую пару для тщательного цитогенетического обследования.

*Аутоиммунные причины* привычного невынашивания стали известны относительно недавно, когда стал более понятен т.н. иммунологический парадокс беременности.

Эмбрион или плод является полуаллогенным трансплантатом, несущим отцовские антигены, и должен отторгаться из матки. Однако при физиологической беременности этого не происходит, так как существуют местные защитные иммунные механизмы в зоне контакта эмбриональных (плацентарных) и материнских тканей.

По современным представлениям, все клетки организма матери несут на своей поверхности антигены главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), в том числе гликопротеины HLA (антигены лейкоцитов). Число HLA-антигенов достигает 40: в локусе А насчитывается 9, из них наиболее частые —  $A_1$ ,  $A_3$ ,  $A_9$  и  $A_{10}$ ; в локусе В среди 17 наиболее распространены  $B_{12}$ ,  $B_{40}$ ,  $B_8$  и  $B_{27}$ ; в локусе  $C_w$  среди 5 антигенов высока частота  $C_w3$  и  $C_w2$ ; в локусе  $D_r$  распространены  $D_r2$ ,  $D_r3$ . Для каждого этноса свойственен свой набор HLA-антигенов, который имеет незначительные различия с кавкасионской (европеоидной) популяцией. Кроме того, большое значение имеет степень совместимости по HLA в супружеских парах. Допускается до 2 общих пар антигенов, что не препятствует нормальному течению беременности.

HLA определяют ответ клеток на антигены бактерий, вирусов, а также антигены опухолевых или чужеродных клеток. На основе этого распознавания Т-клетки хелперы, циркулирующие в крови, активизируются, способствуют выработке антител (IgM, IgA, IgG), цитотоксические клетки атакуют малигнизированные или инфицированные собственные клетки.

Во время имплантации единственным инвазирующим, чужеродным элементом становятся производные наружного клеточного слоя бластоцисты — симпластические комплексы, а затем — интерстициальный цитотрофобласт. В отличие от циркулирующих материнских лимфоцитов, несущих на своей поверхности полиморфные антигены ГКГС первого и второго классов, инвазирующие клетки цитотрофобласта не содержат этих классических антигенов. Напротив, они экспрессируют неклассические, непалиморфные молекулы ГКГС первого класса — HLA-G, которые, не будучи рецепторами для Т-клеток хелперов, не вызывают на себя антигеноспецифическое, цитолитическое действие циркулирующих в крови матери Т-клеток и одновременно препятствуют лизису инвазирующего цитотрофобласта местными, децидуальными НК-клетками и макрофагами.

Следовательно, возникающая в месте имплантации blastocyst клеточно-обусловленная специфическая иммунная толерантность (замена классических рецепторов на поверхности цитотрофобласта на HLA-G), а также быстро прогрессирующая секреция hCG вместе с окружающим АМГФ из эндометриальных желез — мощных местных иммуносупрессоров — создают оптимальные условия для первого контакта инвазирующего цитотрофобласта с материнской децидуальной тканью.

Когда иммунная система матери начинает распознавать HLA-G отца, которые отличаются от HLA-G матери, то в ее организме вырабатываются блокирующие антитела, которые атакуют плаценту и тем самым выступают в роли стимулятора роста ворсин, покрывающего их эпителия для дальнейшего прироста синтеза hCG и плацентарных белков, поступающих в кровь матери.

В дополнение к этим иммунным факторам на ранних этапах беременности местные иммунокомпетентные клетки децидуальной ткани продуцируют два различных профиля цитокинов — Th1 и Th2. Среди местных лимфоидных клеток 70% составляют большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) — особая, уникальная субпопуляция клеток белого ростка кроветворения. БГЛ постоянно выявляются в эндометрии матки, но их число возрастает в течение секреторной фазы цикла и остается таковым во время беременности.

Фенотипическая характеристика БГЛ уникальна: они содержат маркеры CD2<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, причем плотность распределения CD56<sup>+</sup> на их поверхности в десятки раз выше, чем на НК-клетках периферической крови матери.

Другая местная субпопуляция — это Т-лимфоциты, составляющие 10–15% децидуальных иммунокомпетентных клеток; они увеличиваются в количестве во время беременности. По фенотипу децидуальные Т-лимфоциты отличаются от аналогичных лимфоцитов периферической крови матери. Макрофаги составляют примерно 20%; они выявляются преимущественно в маточно-плацентарной области и тесно связаны с инвазивным цитотрофобластом.

После краткой характеристики иммунокомпетентных клеток децидуальной ткани следует остановиться на концепции T.G. Wegmann et al. (1993), которые предположили, что после имплантации судьба беременности в значительной мере определяется балансом местных пара- и аутокринных регуляторов — цитокинов, в частности, успешность или завершенность конкретной беременности зависит от преобладания Th2 профиля цитокинов. В их состав входят т.н. анти-воспалительные цитокины IL-4, IL-5, IL-10, TGF-

$\beta$ , которые предупреждают материнскую реакцию на полуаллогенный инвазирующий цитотрофобласт.

В противоположность этому, провоспалительный профиль Th1-цитокинов (IL-2, интерферон (INF-X), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) вызывает эмбриотоксический эффект, стимулирует апоптоз цитотрофобластических клеток и, в целом, конкурирует с цитокинами типа Th2.

Первоначально, имплантация бластоцисты осуществляется с преобладанием Th1-цитокинов, напоминая местное воспаление; это не мешает цитотрофобластической инвазии и, одновременно, стимулирует приток материнской крови к имплантационной площадке. После потенцирующего эффекта провоспалительных цитокинов происходит эволюция Th1  $\rightarrow$  Th2 за счет продукции их БГЛ и Т-лимфоцитами.

Нарушение столь сложной регуляции местных иммуносупрессорных реакций вызывает повторяющиеся аборт и неразвивающиеся беременности аутоиммунной природы, из них наибольшее практическое значение имеют HLA-совместимость супругов, антифосфолипидный синдром, позитивные антинуклеарные антитела, активизация цитотоксических клеток и антитела против hCG.

**HLA-совместимость** супругов возникает в тех случаях, когда HLA антигены отца на ранней плаценте имеют слишком большое сходство с HLA антителами матери: так, если количество общих пар антигенов у супругов превышало 3 или даже 4 пары, то возникало привычное невынашивание беременности, поскольку в крови матери не образовывались блокирующие антитела, которые защищают эмбрион от иммунной атаки матери.

Наиболее опасно наличие общих антигенов в локусе DQ- $\alpha$ , так как иммунная система матери воспринимает беременность как "измененное свое" (т.е. как опухолевые клетки). В результате возникает неэффективная защита развивающейся плаценты, поскольку клетки эпителия ворсин не растут, либо частично некротизируются. Более подробно морфологические признаки HLA-совместимости в плаценте не изучены.

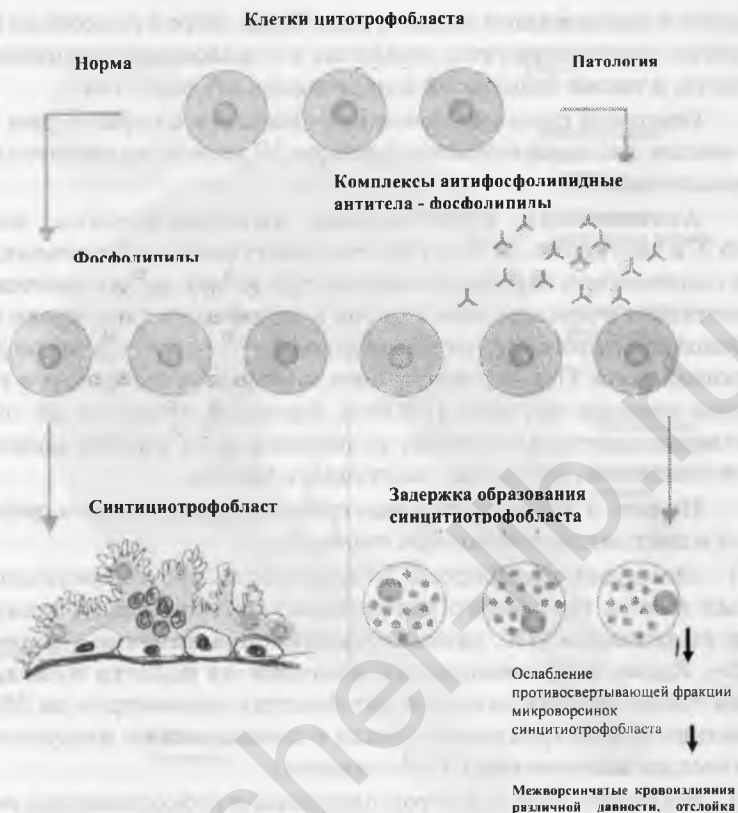
Диагностика данной формы иммунных причин привычного невынашивания необходима по той причине, что возможна успешная терапия этого состояния, в частности, ранняя иммунизация лимфоцитами отца, если HLA-G отца и матери сохраняют отдельные антигенные различия (у 85% супружеских пар), или иммунизация лимфоцитами донора, если выявляется полная тождественность HLA-G у матери и отца (15% пар).

**Антифосфолипидный синдром** диагностируется у 22% женщин с привычным невынашиванием беременности. Многократные повреждения органов репродукции, такие как медицинские аборты, внутриматочные контрацептивы, неудачное ЭКО, эндометриоз приводят к массивному образованию аутоантител к собственным фосфолипидам — основным компонентам разрушенных клеточных мембран. Первые находки подобных антител описаны у женщин с волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями; был выделен т.н. волчаночный антикоагулянт (ВА), вызывающий местное тромбообразование. В дальнейшем антифосфолипидные антитела (АФА) были обнаружены у женщин с привычным невынашиванием, без какой-либо причинной связи с аутоиммунными заболеваниями. Существует 6 фосфолипидных молекул (кардиолипин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидиловая кислота, фосфатидилсерин), выход которых из мембран приводит к возникновению антител ко всем сразу или к одной из этих молекул. Эти антитела увеличивают скорость свертывания крови. Первыми продуцируются IgM-антитела, на смену им возникают IgG. Вероятность возникновения АФС, приводящего к репродуктивным потерям женщин, возрастает на 15% с каждой новой неудачей.

Как показано на рис. 3.18., фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин являются склеивающими молекулами, которые, с одной стороны, задерживают трансформацию камбиального слоя ворсинчатого цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, а с другой — предотвращают прочное прикрепление плаценты к базальному эндометрию. Кроме того, антикоагулянтные свойства антител против фосфолипидов вместе с ослаблением противосвертывающей функции микроворсинок синцитиотрофобласта способствуют образованию межворсинчатых кровоизлияний с последующим тромбозом и отслойкой плаценты. При выявлении антител к серину и этаноламину в 97% случаев происходит раннее прерывание беременности; антитела против кардиолипина допускают дальнейшее развитие плода.

Лечение женщин с АФС направлено на профилактику вышеописанных осложнений, в частности, антикоагуляционную терапию малыми дозами аспирина и гепарина до и после зачатия; при этом 86% женщин становятся матерями, хотя роды наступают раньше 36–37 недель.

**Позитивные антинуклеарные антитела** являются причиной привычного невынашивания у 22% женщин; эти антитела могут быть специфичными к спиральной, односпиральной ДНК



**Рис. 3.18.** Влияние антифосфолипидных антител на развитие плаценты

или к ее фрагментам меньшего размера, полинуклеотидам и гистонам. В крови женщины вначале обнаруживаются антитела класса IgG, затем появляются антитела класса IgA, которые накапливаются в различных органах, в том числе в матке, где и проявляют свое действие на ранних стадиях беременности.

Следует особо подчеркнуть, что позитивные антинуклеарные антитела часто появляются у больных женщин с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, болезнью Крона и другими аутоиммунными заболеваниями, т.е. привычное невынашивание в данных случаях есть внутриматочное проявление системного накопления антинуклеарных антител. Этим, вероятно, объясняется частота сопутствующих воспалительных реакций в

плаценте и прилежащем эндометрии. Чаще всего в соскобе из полости матки диагностируется виллузит с поражением синцитиотрофобласта, а также базальный и париетальный децидуит.

Основной принцип лечения — начиная с первого дня зачатия, малые дозы кортикостероидов до 10 недель включительно + профилактика ПН.

Активизация естественных цитотоксических клеток (CD56<sup>+</sup>), в частности, БГЛ и Т-клеток наступает в тех случаях, когда их количество в базальном эндометрии резко увеличивается, что соответствует возрастанию их числа в периферической крови матери. Основной патогенетический механизм — это сохранение доминирующей роли Th1 — цитокинов с массивным выбросом в ткани фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), который лизирует не только опухолевые клетки (по своему названию), но и клетки развивающейся плаценты, эмбриона, желточного мешка.

На рис. 3.19. представлена схема повреждающего действия TNF- $\alpha$  в постимплантационном периоде:

1) децидуальные некрозы, которые выявляются среди децидуальных клеток базального эндометрия. Обычно вокруг микронекроза выявляются НК, дающие иммуноокрашивание с маркером CD56<sup>+</sup>. Кроме визуализации их в соскобе из полости матки, возможна также диагностическая цуг-биопсия эндометрия на 26 день нормального менструального цикла с последующим иммуногистохимическим выявлением CD56<sup>+</sup>-клеток;

2) децидуит, гибель клеток плаценты и субхориальные геморагии;

3) повреждения желточного мешка, маловодие и неправильная форма хориального мешка;

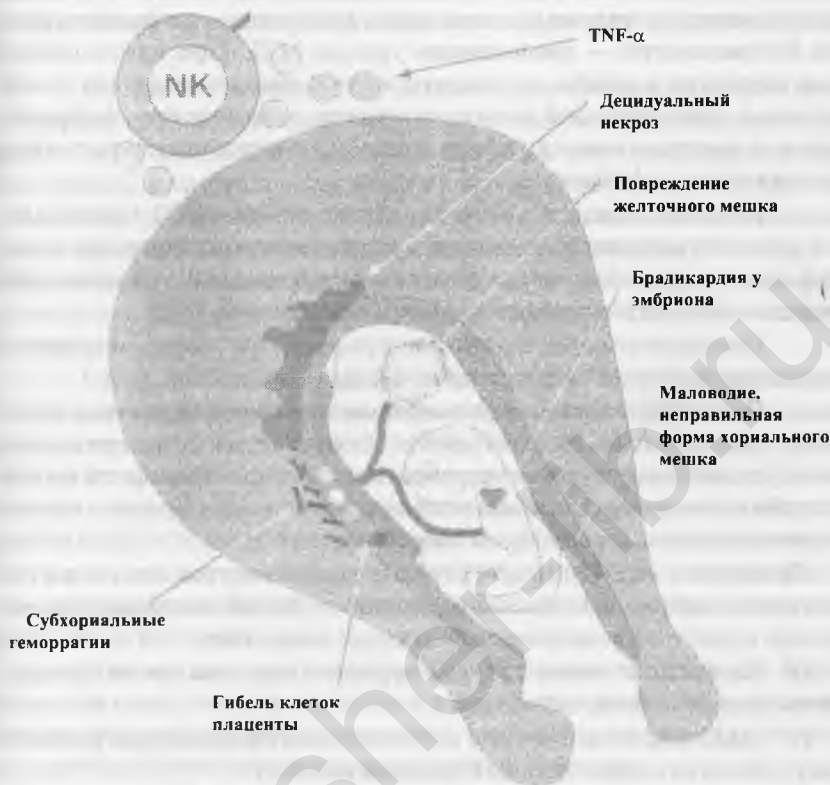
4) брадикардия эмбриона с последующим прекращением сердцебиений.

Лечение данной формы привычного невынашивания беременности, составляющей около 2%, представляет весьма трудную проблему. Если количество НК в крови превышает 2–12%, либо они выявляются в активированном состоянии в цуг-биопсии эндометрия, взятой на 24–26-ой день нормального цикла, то рекомендуется иммунотерапия лимфоцитами отца, а также периодическое внутривенное введение IgG до зачатия и каждые три недели до 10 недель беременности. В редких случаях используется перенос эмбриона суррогатной матери, у которой отсутствуют естественные цитотоксические клетки.

Аутосенсбилизация к гормонам (эстрадиолу, прогестерону и хорионическому гонадотропину человека) происходит в тех



56



**Рис. 3.19.** Повреждающее действие цитотоксических ( $CD\ 56^+$ ) клеток в постимплантационном периоде

случаях, когда иммунокомпетентные клетки ( $CD19^+5^+$ ) продуцируют антитела, инактивирующие перечисленные выше гормоны. Появление подобных антител вызвано повышенной экспансией В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ), несущих дополнительный маркер  $CD5$ . В настоящее время убедительно диагностировать можно только ауто-сенсibilизацию к hCG.

Антитела против hCG выявляются примерно у 30% женщин с привычным невынашиванием и часто сочетаются с персистирующей вирусной инфекцией (П.А.Кирющенков и др., 2001). Как правило, у женщин с анти-hCG выявлялось значительное увеличение в крови В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ,  $CD5^+$ ), а также лимфоцитов, несущих маркер  $CD56^+$ . Комплекс естественных цитотоксиче-

ских клеток в крови и в матке у женщин обусловил понижение концентрации прогестерона в лютеиновой фазе цикла, а при наступлении беременности — уменьшение уровня hCG. При гистологическом изучении соскоба из полости матки обнаруживаются очаги некроза в децидуальной ткани, признаки эндометрита, фибриноидные депозиты в местах гибели эпителия ворсин и недостаточная инвазия цитотрофобласта.

Лечение женщин с аутосенсбилизацией к hCG заключается в предгестационной подготовке (противовоспалительная терапия), коррекции гемостаза, а во время беременности — назначение преднизолона, антиагрегантов (П.А.Кирющенко, 2001).

Воспалительные причины привычного невынашивания рассматриваются ниже (см. раздел 3.4.3.).

**Патоморфология неразвивающейся беременности** в сравнении с привычным абортом имеет некоторые особенности, которые обусловлены отсутствием сократительной деятельности матки и длительным нахождением в ее полости плаценты, фрагментов хориального мешка и погибшего эмбриона.

По мнению А.Е.Szulman (1991), в данной ситуации, когда после гибели эмбриона сохраняется какое-то время маточно-плацентарный кровоток, возникают следующие изменения:

- 1) быстрый коллапс сосудов ворсин плаценты после прекращения сердцебиений эмбриона;
- 2) задержка и длительная персистенция ядерных эритроцитов (эритробластов) в просвете капилляров ворсин;
- 3) гидропическое набухание стромы ворсин, возникающее в результате накопления жидкости из-за слабо развитого капиллярного дренажа;
- 4) фиброз стромы ворсин как следствие прогрессирующей гипоксии и активизации коллагенсинтезирующей функции стромальных фибробластов.

Патоморфолог должен уметь выделять этот комплекс вторичных изменений ворсин при поиске инициальных признаков, позволяющих диагностировать основные причины возникновения неразвивающейся беременности.

**Сочетанные причины привычного невынашивания** серьезно осложняют выявление этиологии и патогенеза этого состояния у женщин и, следовательно, их лечение. Так, часто отмечается сочетание аутоиммунных причин, а именно, аутосенсбилизации к hCG и волчаночному антикоагулянту, что требует дополнительного лекарственного воздействия для коррекций нарушений гемостаза у женщин. Характерно также сочетание позитивных антинуклеар-

ных антител с воспалительными изменениями в окружении эмбриона во время имплантации или в последующем периоде - в плаценте.

Во многих конкретных случаях по соскобу из полости матки трудно ответить на важный вопрос, что было иницирующим фактором — местное воспаление с некрозом окружающих клеток, или гибель, или расщепление ДНК и возникновение антител к ее молекулам или гистонам, либо наоборот, первоначальное образование позитивных антинуклеарных антител было частью общеорганной реакции, а эндометрит — это вторичное состояние, возникшее на основе предварительных нарушений местного клеточного иммунитета.

Столь же сложна оценка несостоятельности 1-ой волны инвазии цитотрофобласта в патогенезе привычного невынашивания: одни авторы (Khong T.V. et al, 1987; Hustin J., Jauniaux E., 1992) считают дефицит инвазивной активности цитотрофобласта самостоятельным патогенетическим механизмом спонтанного аборта, другие (Sebire N.J., H. Fox, 2002) склонны считать, что недостаточность инвазии внутрисосудистого цитотрофобласта — это проявление антифосфолипидного синдрома, приводящего к ранним репродуктивным потерям.

Сочетанные причины привычного невынашивания беременности следует по возможности дифференцировать на основную, дополнительную и второстепенные причины, что крайне важно для патогенетического лечения подобных женщин.

Таким образом, этиология и патогенез повторяющихся аборт и неразвивающихся беременностей представляют собой скорее начальный этап их познания, когда теория явно отстает от запросов практического здравоохранения.

Среди акушеров-гинекологов до сих пор бытует представление, что первый спонтанный аборт может быть спорадическим случаем, не исключающим следующую благополучную беременность. В силу этого они поздно (после 2–3-х неудач) начинают более тщательное обследование и лечение семейной пары.

К сожалению, до сих пор не разработан универсальный алгоритм для обследования и лечения женщин с привычным невынашиванием, хотя первые такие попытки предпринимаются в отношении предгравидарной подготовки женщин (О.Ф.Серова, 2000) и, конкретно, аутоиммунных причин невынашивания (В.М.Сидельникова и др., 2000, 2001).

### 3.3.6. Внематочная беременность

Беременность при локализации хориального мешка вне полости матки называется **внематочной** или **эктопической**. Чаще всего имплантация бластоцисты происходит в одной из маточных труб — в ампулярном, истмическом или интерстициальном ее отделах (98,5% эктопических беременностей). Намного реже имплантация осуществляется в шейке или аномальном роге матки, либо в яичнике или в брюшной полости. В 10-й Международной классификации болезней (МКБ-10) существует отдельная нозологическая форма — эктопическая беременность с разрывом маточной трубы (код 0.001), которая сопровождается массивным внутрибрюшным кровотечением. Каждый год в России производится 45–47 тысяч экстренных операций по поводу внематочной беременности, причем послеоперационная летальность остается на высоком уровне: в 1995 году — 56, в 1999 году — 50 женщин, или 8–8,5% всех материнских смертей в стране. Стабильным фактором остается позднее поступление женщин в профильный стационар (25–26% женщин доставлено позднее 24 часов).

Основной причиной трубной беременности являются облитерирующие изменения просвета трубы вследствие воспаления ее стенки (сальпингит), либо в результате внешнего спаечного процесса после искусственных абортов, аппендицита, оперативных вмешательств на органах малого таза, опухолей матки и придатков, эндометриоза. Просвет трубы остается проходимым для сперматозоидов, но его сужение препятствует миграции морулы по трубе в полость матки. Изредка регистрируется недостаточность мерцательного аппарата эпителия ворсин трубы как причина задержки морулы при нормальном просвете трубы. Поскольку эпителий трубы и эпителий матки близки по структуре и функции (например, одновременный синтез АМГФ в секреторную фазу цикла), то бластоциста имплантируется в эндосальпинкс посредством тех же механизмов, как и в полости матки (см. разделы 3.1. и 3.2.), хотя по поводу интенсивности цитотрофобластической инвазии продолжают споры. Одни авторы говорят об идентичности инвазивного процесса в трубе, другие, что трубная беременность развивается медленнее, чем маточная. В практическом отношении важно то, что инвазирующий цитотрофобласт легко проникает через ворсины, подслизистое пространство и достигает тонкой мышечной оболочки трубы. Принципиальная разница в васкуляризации базального эндометрия матки и трубы заключается как в толщине миометрия и мышечной оболочки трубы, так и в отсутствии спиральных

артерий в подслизистом пространстве трубы. Поэтому цитотрофобластический щит быстрее достигает артерий среднего и крупного калибра, чем это происходит в матке.

Патологоанатомическая диагностика прогрессирующей трубной беременности основывается на обнаружении веретенообразного утолщения удаленного сегмента трубы с эмбрионом в оболочках, плацентой и окружающим кровоизлиянием. Различают два анатомических варианта:

1) преобладающий гемосальпинкс, когда полость трубы целиком заполнена гематомой с частичным или полным лизисом фрагментов эмбриона. Этот вариант характеризуется, главным образом, болевым синдромом при небольшом объеме внутреннего кровотечения в виде сукровичных выделений из матки;

2) аррозия инвазирующим цитотрофобластом артериального сосуда в адвентиции трубы с быстрым и массивным внутрибрюшным кровотечением; место разрыва трубы легче найти макроскопически при тщательном осмотре оперативно удаленного сегмента; в этих случаях, как правило, эмбрион и его оболочки более сохранены.

Основной микроскопический признак трубной беременности — это выявление ворсин плаценты в полости трубы, в частности, якорных ворсин, из оснований которых осуществляется цитотрофобластическая инвазия с проникновением в мышечную оболочку. Обычно хорошо видны зона пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта, участки его плотного расположения, погружающиеся в подслизистое пространство, и зона рассеянного интерстициального цитотрофобласта, достигающего мышечной оболочки и артерий адвентиции.

Труднее подтвердить полный трубный аборт в брюшную полость; в этих случаях бластоциста имплантируется в истмическом отделе трубы и по мере роста эмбриона с его оболочками хориальный мешок отслаивается и попадает в брюшную полость. Изгнание хориального мешка может быть пролонгированным. Излившаяся в полость трубы кровь стекает в прямокишечно-маточное пространство, где формируется гематома. Для гистологического подтверждения трубного аборта необходимо гистотопографическое исследование всего удаленного сегмента трубы (не менее 8–10 срезов) и более тщательные поиски ворсин, имплантационной площадки, частей эмбриона. Кроме того, необходимо при подозрении на полный трубный аборт во время операции собрать в отдельную салфетку сгустки крови и другие включения из брюшной полости для гистологического изучения.

Следовательно, одной из тяжелых и опасных для жизни женщины форм патологии первого триместра является эктопическая беременность с разрывом маточной трубы; она реализуется как правило, на 4–6-ой неделях после оплодотворения посредством формирования гемосальпинкса или разрыва артерии в адвентиции трубы. Клинико-морфологические варианты обуславливают быстроту развития и объем внутрибрюшного кровотечения и, соответственно, прогноз оперативного лечения конкретной женщины.

Итак, причины осложнений беременности в первом триместре представляются многофакторными, полиморфными и наименее расшифрованными до настоящего времени. Мы только начинаем понимать природу т.н. “иммунологического парадокса беременности”, изменения окружающего эндометрия при нормальном течении беременности. Еще более сложной представляется ситуация с выяснением причин привычного невынашивания, трубной беременности. Необходимы дальнейшие комплексные исследования в области ранней антенатальной патологии.

### 3.4. Экстрагенитальные заболевания

#### 3.4.1. Анемия беременных

Анемия в течение десятилетий исследовалась многими авторами, однако не нашла своего окончательного решения.

По данным различных авторов и экспертов ВОЗ, частота анемии беременных колеблется от 15 до 90% и оценивается по снижению уровня гемоглобина крови с использованием стандартов. Так, в Узбекистане анемия составляет 47,7%, в Таджикистане 56,0–84% за счет преобладания ее в популяции у повторно- и многорожавших женщин. Аналогичная ситуация отмечена в Туркменистане, где заболеваемость анемией женщин вне беременности составляет 39,3%, у беременных — до 57,0%, хотя и эти цифры представляются заниженными.

Анемия беременных, особенно тяжелые ее формы, могут способствовать развитию различных осложнений беременности, таких, как спонтанные аборт, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия и др. Вследствие хронической гипоксии развивается постгипоксическая энцефалопатия новорожденного со всеми вытекающими последствиями.

До последнего времени считалось, что наиболее распространенной формой (около 80%) является железодефицитная анемия. Однако к настоящему времени доказано, что у беременных весьма

часто при низких показателях гемоглобина имеет место нормальное содержание железа и трансферина в крови, а в генезе анемии существенная роль принадлежит дефициту белка в рационе. Ряд авторов занимались изучением белкового обмена при физиологической беременности и родах. В этих исследованиях отмечено нарушение обмена белков у больных с анемией, выражающееся в гипопроteinемии. Механизм изменений белковых фракций одни авторы объясняют нарушением равновесия между белками сыворотки крови и печени; другие — уменьшением синтеза альбумина в печени. Показано сопряженное с этим нарушение молекулярных механизмов биосинтеза белка в плаценте. В связи с изложенным можно утверждать, что недостаточное и несбалансированное по ингредиентам питание женщин во время беременности является важным фактором развития ПН. При изучении питания беременных женщин в Центральной Азии выявлено низкое поступление в организм белка (дефицит 45%), витаминов и минеральных веществ, в частности, железа (дефицит 70%). Наибольшая разбалансированность отмечена в рационе сельских жительниц, причем многорожавшие женщины испытывали более выраженный дефицит почти всех ингредиентов. Критическим было питание беременных женщин в зимне-весенний период. Эти факторы способствуют формированию у беременных анемии алиментарного генеза с ведущей ролью дефицита белка в рационе (49,5%).

Необходимо отметить, что во многих отечественных публикациях не отражается роль хронических воспалительных процессов в развитии анемии. Однако этот фактор настолько важен, что специально выделен термин “инфект-анемия”, которая составляет около 4% всех анемий у беременных. Большой интерес для клиницистов представляет то, что инфекционный генез анемии может обуславливать стойкую резистентность к общепринятым методам лечения препаратами железа.

Анемическая, или гемическая, гипоксия развивается вследствие снижения кислородной насыщенности, вызывает неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие плода. При этом развивается метаболический ацидоз крови матери, изменение маточно-плацентарного кровообращения, нарушение структуры функциональной системы “мать-плацента-плод”.

Описаны снижение ферментативной активности плаценты при анемии в виде уменьшения интенсивности поглощения кислорода митохондриями плаценты, а также разобщение процессов окислительного фосфорилирования и дыхания, обусловленное низкими концентрациями макроэргов, угнетением активности ряда

дегидрогенез, цикла трикарбоновых кислот и дыхательных ферментов. Выявлены нарушения биохимических процессов в фетоплацентарной системе при различных степенях анемии. Рождение детей с низкой массой, т.е. синдром задержки развития плода (ЗРП), нередко развивающийся вследствие хронической анемии, объясняется выраженными морфологическими изменениями плаценты, хронической гипоксией плода и снижением содержания белка в крови матери.

Имеющиеся в литературе данные разноречивы по вопросам этиологии, патогенеза, влияния анемии на течение беременности и родов.

У женщин, страдающих анемией, в 32,0% течение беременности осложняется угрозой прерывания, в 35,0% — артериальной гипотонией, в 7,0–18,0% — ранним токсикозом и гестозами. Многочисленными исследованиями доказана роль анемии беременных в качестве фактора, увеличивающего частоту и объем патологической кровопотери. При анемии I ст. кровотечение в последовом и раннем послеродовом периоде возникает в 5,7% наблюдений, при анемии II ст. — в 10,8%, а при анемии III ст. — в 40%.

В настоящее время состояние плода у таких женщин остается недостаточно изученным. Каждый четвертый-пятый новорожденный от матери с анемией рождается с синдромом ЗРП. Хроническая внутриутробная гипоксия при анемии у матери способствует развитию постнатальной асфиксии. В состоянии асфиксии рождается до 29,0% новорожденных, в генезе ее важную роль играет гипоксическое состояние плода.

Патогенез гипоксии плода и асфиксии новорожденных связывают с гемической и циркуляторной гипоксией матери, нарушением эластичности и проницаемости сосудов.

Анемия беременных приводит к нарушению метаболических процессов в организме женщины, наиболее выраженных при тяжелых формах заболевания.

Данные по изучению кислотно-основного баланса крови при железодефицитной анемии у беременных позволили установить, что глубина нарушений кислотно-основного баланса у новорожденных зависела от тяжести гипохромной анемии матери и продолжительности родов.

Несмотря на большое число работ, посвященных морфологии доношенных плацент при анемии беременных, ранние нарушения структуры плацентарной ткани и патоморфология маточно-плацентарной области практически не известны. Совместно с М.Кадыровым (1999) нами изучены материалы медицинских аборт-



тов – соскобы из полости матки, предпринятые по поводу тяжелой анемии беременных. Получены убедительные иммуногистохимические свидетельства резкого усиления плотности распределения и пролиферативной активности интерстициального цитотрофобласта, внутрисосудистой инвазии, то есть в целом 1-ой волны инвазии цитотрофобласта (см. разделы 3.1 и 3.2.). Этот новый факт подкрепляется аналогичными находками в ворсинах плаценты, где выявлены более высокий пролиферативный потенциал ворсинчатого — цитотрофобласта и мощная пролиферация вневорсинчатого цитотрофобласта в составе клеточных островков.

Сочетание пролиферативной активности всех разновидностей цитотрофобласта (ворсинчатого, интерстициального и внутрисосудистого) с интенсивным ангиогенезом в ворсинах плаценты свидетельствует о гипоксическом генезе активизации цитотрофобласта при анемии беременных, так как аналогичное увеличение числа ворсинчатого цитотрофобласта и васкуляризации отмечено в плацентах у женщин, постоянно проживающих в условиях высокогорья (Милованов А.П. и др., 1988), а также в ткани ворсин, культивируемых в условиях гипоксии (Amaladoss A.S.P., Burton G.J., 1989) и в экспериментах на животных (Scheffen I. et al., 1990).

Увеличение пролиферативной активности цитотрофобласта в клеточных островках вызывает особый интерес, поскольку эта особенность также обусловлена эффектом гипоксии. Genbacev O. et al. (1997) отметили *in vitro* при моделировании гипоксии (2% кислорода в камере) нарушение баланса между пролиферативным и инвазивным фенотипом культивируемого вневорсинчатого цитотрофобласта в сторону его пролиферации. В последнем обзоре, посвященном цитотрофобластической инвазии (Милованов А.П., Крющенко А.К., 2001), приведены новые факты, свидетельствующие о наличии гипоксического стимула для активизации 1-ой волны инвазии цитотрофобласта в маточно-плацентарной области.

Похоже, что активизация субпопуляций цитотрофобласта свойственна только “предплацентарной” или гемической форме гипоксии, так как при ранних токсикозах, где превалирует “маточно-плацентарная” или “постплацентарная” форма гипоксии, подобного феномена не наблюдается (см. раздел 3.3.2.).

Следовательно, обнаруженный феномен усиления пролиферативной активности интерстициального и внутрисосудистого цитотрофобласта в составе маточно-плацентарной области, а также других его субпопуляций в условиях гемической гипоксии имеет приоритетное значение. Этот новый компенсаторный механизм

способствует более быстрому формированию маточно-плацентарных артерий и увеличению притока материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты, а также усилению обменных процессов посредством ускоренной васкуляризации ворсин в первом триместре беременности. В этой вязи закономерно возникает вопрос — оправдано ли даже при тяжелой анемии прерывание беременности по медицинским показаниям?

В связи с этим большое практическое значение приобретает вопрос о ранней диагностике угрожающих состояний плода при анемии. С целью выявления клинико-функциональных изменений гемопоэза и активности нейтрофильных гранулоцитов при анемии и их влияния на формирование ПН нами были изучены показатели периферической крови. При осложненном течении беременности результаты исследования демонстрировали более выраженные изменения в периферической крови, нежели у здоровых беременных. Отмечено достоверное снижение общего гемоглобина, эритроцитов, ССГЭ и повышение СОЭ у беременных с анемией по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем достоверно снижалось и количество тромбоцитов у этих пациенток.

Таким образом, у беременных с анемией были выявлены наиболее выраженные изменения показателей периферической крови.

Для выявления особенностей функционирования лейкоцитов в I триместре осложненной беременности анализировалась лейкограмма и исследовался лизосомально-катионный тест (ЛКТ) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК).

Из представленных данных следует, что у беременных с анемией в лейкограмме достоверных изменений показателей по сравнению со здоровыми не было.

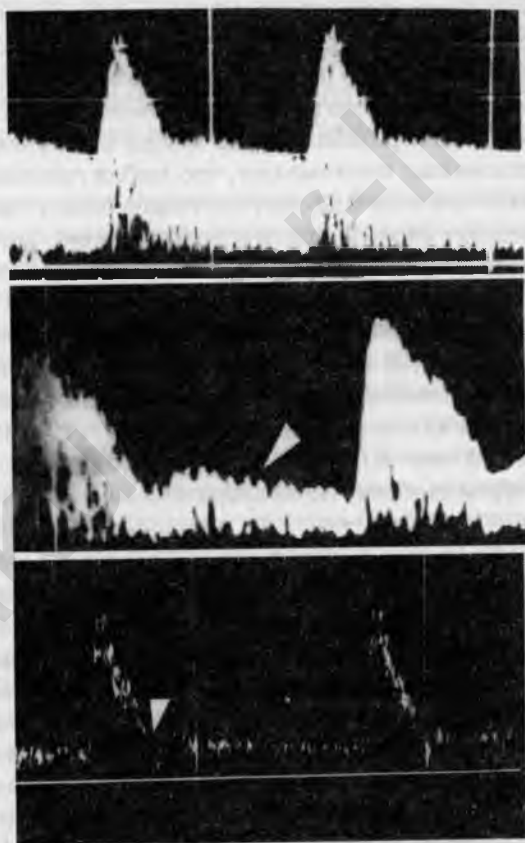
При анемии СТ увеличивался, а СПЖТ снижалась. Эти показатели незначительно отличались от таковых у здоровых беременных (СТ ниже на 5–7% и СПЖТ на 1–2 суток)

В настоящее время исследование анемии не только не утратило своей актуальности, а наоборот, привлекает внимание ведущих исследователей мира. Новым направлением является исследование материнской анемии как модели для изучения действия гипоксии на фетоплацентарную систему.

Проведенное доплерометрическое исследование позволило дифференцированно выявить гемодинамические изменения в отдельных звеньях системы мать-плацента-плод и прогнозировать развитие ПН на ранних сроках. Изучение маточно-плодово-пла-

центарного кровотока в динамике беременности у беременных с анемией позволило выявить не только этапы изменений, но и возможность их компенсации на различных стадиях.

У беременных с анемией I степени (рис. 3.20.) изменения кровообращения касались только плодово-плацентарного звена. Это подтверждалось тем, что в 68,0% случаев первичные нарушения обнаружены в МА, а в 32,0% случаев — в артерии пуповины (АП). Повышение СДО, превышающее нормативные показатели для соответствующего срока беременности, является характерным признаком нарушения маточно-плацентарного кровообращения и выражается снижением уровня диастолического компонента на доплерограммах. Такие нарушения касаются не только АП, но и



**Рис. 3.20.** Допплерограммы кровотока в маточной артерии при неосложненном течении беременности (а), анемии (б, стрелкой указано снижение диастолического компонента) и анемии + ПГ (в, стрелкой указана дикротическая выемка)

артерии матки при удовлетворительном состоянии плода. Снижение уровня диастолического компонента обнаружено в 43,4% случаев среди обследованных основной группы.

### 3.4.2. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы

У беременных женщин частота сосудистых дистоний, по разным данным, колеблется от 10,4% до 25–30%. Соотношение форм СДВ при беременности следующее: 27% — гипертоническая, 43% — гипотоническая и 30% — кардиальная, то есть чаще встречается гипотонический тип заболевания. Причем женщин, у которых во время беременности регистрируется артериальная гипотензия, некоторые исследователи, разделяют на гипотензию, которая была до беременности (СДВ по гипотоническому типу) и артериальную гипотонию, возникшую во время беременности. Причины снижения АД во время беременности до конца не изучены. Многочисленные исследования показывают, что любая гипотензия, связанная с беременностью или СДВ по гипотоническому типу во многом осложняют течение беременности и родов, однако какой тип гипотензии является более прогностически неблагоприятным в плане течения и исходов беременности, вопрос спорный. Клейн В.А. (1988) показал, что к наибольшему количеству осложнений беременности приводит СДВ по гипотоническому типу по сравнению с гипотонией, возникшей во время беременности, хотя существуют и противоположные суждения. Krzesinski J.M. (1999) считает, что гипертонический тип НИЦД является фактором риска развития осложнений беременности, но прогноз для плода при этом вполне благоприятен.

Различные осложнения беременности встречаются у 85% женщин, страдающих СДВ. В первом триместре беременности при сосудистых дистониях возрастает частота ранних токсикозов от 37,4% до 56,9%. Причем отмечается, что у беременных с гипотонической формой заболевания ранние токсикозы возникают чаще, чем при СДВ по гипертоническому типу, и характеризуются более тяжелым и затяжным течением, трудно поддающимся медикаментозной коррекции. С чем связан данный факт, пока остается непонятным. Женщин, страдающих СДВ, относят к группе риска по развитию невынашивания беременности. При гипотензии частота развития угрозы прерывания беременности составляет от 14% до 56,4%, что, по данным Шехтмана М.М. (1999), в 3–5 раз чаще, чем у женщин с нормальным АД. Угроза прерывания беременности на

фоне СДВ по гипертоническому типу возникает несколько реже — в 13,6% случаев. Причины развития невынашивания беременности при артериальной гипотензии до конца не изучены. Калмыкова З.Л., Боташева Т.Д., Сысоева А.Ф., Гимбут В.С. (1996) выявили повышение контрактильной активности матки у беременных с НЦД, что, по мнению авторов, является важным механизмом развития угрозы прерывания беременности.

Радионченко А.А., Михеенко Г.А. (1988) считают необходимым обязательное обследование уровня 17-кетостероидов у беременных с артериальной гипотензией, так как надпочечниковая гиперандрогения сопутствует снижению АД и является причиной невынашивания беременности в 65,3% случаев, хотя другие исследования отмечают значительно сниженную секрецию 17 — кетостероидов и низкое их содержание в моче беременных при сосудистых дистониях. По-видимому, все же основой для развития невынашивания беременности у женщин с НЦД является развитие первичной ПН в условиях нарушенной гемодинамики и гемореологии.

Довольно часто беременности на фоне сосудистых дистоний сопровождаются развитием анемии, ее частота составляет 36% при гипотонической форме заболевания и значительно реже — только у 5% — при гипертензии.

У беременных с сосудистыми дистониями частота развития ПН, по разным данным, составляет от 25% до 84%. Сосудистая дистония приводит к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы, которые направлены на обеспечение гемодинамики в условиях формирования третьего круга кровообращения. Развитие плацентарной системы зависит в первую очередь от адекватного маточно-плацентарного кровотока. При СДВ развивается гемодинамическая ПН, вызванная нарушениями в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах.

Доплерометрическое исследование кровотока в МА у беременных с СДВ регистрирует снижение линейной скорости кровотока и уменьшение диастолического компонента. При артериальной гипертензии нарушение кровотока в МА, проявляющееся снижением СДО, регистрируется в 58% случаев. При СДВ по гипотоническому типу также отмечается повышение СДО и ПИ в МА в среднем на 10–11,7%, хотя имеются данные, показывающие, что достоверных различий СДО в маточных сосудах при артериальной гипотензии нет. Итак, снижение кровотока в маточных сосудах приводит к уменьшению притока крови в межворсинчатое про-

странство. Снижение кровотока в межворсинчатом пространстве при артериальной гипотонии вызывает перенаполнение венозного русла, которое при сонографическом исследовании выявляется как расширение *d. basalis*. У женщин с артериальной гипотонией при доплерометрии выявляется снижение маточно-плацентарной перфузии в 80% и централизация плодового кровотока. В условиях сниженного кровотока нарушается самый важный механизм формирования плацентарной системы — инвазия трофобласта.

Нормальная инвазия цитотрофобласта предполагает гестационные изменения СА, при этом происходит гибель эластомышечных элементов их стенки с замещением фибриноидом, в результате чего сосуды сохраняют широкий просвет и не отвечают на действие вазоконстрикторов. При сосудистых дистониях в плацентарном ложе при морфологическом исследовании наблюдается отсутствие гестационных изменений СА, когда в узких артериях сохраняется внутренняя эластическая мембрана, либо ее фрагменты, и широкая мышечная оболочка, а также наблюдается гиперпластический артериосклероз.

Данные изменения отражают недостаточность II волны инвазии трофобласта в миометриальные сегменты СА в сроке беременности 16–18 нед. Подтверждением этому является регистрируемое при доплерометрии нарушение кровотока в СА при СДВ, которое проявляется снижением скорости кровотока и диастолического компонента в них и увеличением СДО и ПИ. Данные изменения в плацентарном ложе приводят к развитию вторичной ПН. Однако существует мнение, что при СДВ формируется первичная ПН, и не в 16–18 нед., а намного раньше и связана она с дефектами васкуляризации и нарушением I волны инвазии цитотрофобласта (в эндометриальные сегменты СА). Не совсем понятным остается вопрос, почему все же нарушается инвазия трофобласта: то ли из-за нарушения кровоснабжения в зоне инвазии за счет сосудистой дистонии, то ли по другим причинам. Исследования показали, что при повышении сопротивления в МА (что происходит при гипертензии) сокращается миграция трофобласта в миометрий, ведущая к неадекватным изменениям в СА. Интересной является дискуссия о том, где же раньше происходят гемодинамические изменения — в МА или СА? Здесь образуется порочный круг, при котором нарушение гемодинамики в МА ведет к изменению в СА, а это, в свою очередь, вызывает еще большее расстройство в МА.

При ультразвуковой плацентометрии при СДВ выявляли преждевременное созревание плаценты (появление III степени "зрелости" до 37 — недельного срока беременности). При сосуди-

стой дистонии гипотонического типа наблюдалось утолщение плаценты, а при гипертоническом типе наоборот уменьшение ее толщины. Макроморфометрические исследования плацент при СДВ показали, что масса плаценты снижена, причем более выраженное уменьшение ее отмечалось при гипотензии. Площадь плацент увеличивалась при гипертензии и уменьшалась при гипотензии. Плацентарно-плодовый коэффициент был достоверно ниже, а также наблюдалось снижение площади межворсинчатого пространства, стромы ворсин и капилляров и увеличение площади эпителия ворсин у женщин, страдающих СДВ. Сосудистый индекс, характеризующий кровоснабжение в ворсинах снижался.

При морфологическом исследовании в плацентах при артериальной гипотензии преобладали гемодинамические расстройства, обусловленные неадекватными сосудистыми изменениями плацентарного ложа: часть сосудов полностью сохраняла мышечный слой, наблюдалось значительное утолщение стенок сосудов и сужение их просвета, вплоть до полной облитерации, отдельные сосуды были резко расширены. Наблюдался тромбоз сосудов. В результате гемодинамических расстройств выявлялись дистрофические процессы в плаценте, которые проявлялись склерозом стромы конечных ворсин, очагами инфарктов и некрозов. По-видимому, выраженность морфологических изменений в плаценте и ложе зависит от уровня снижения АД у женщин.

Однако существует мнение, что при артериальной гипотензии морфологические изменения в плаценте носят лишь компенсаторно-приспособительный характер, а инволютивные и дистрофические изменения вовсе отсутствуют. При СДВ по гипертоническому типу выраженность морфологических изменений в плаценте, как правило, более значительная, чем при гипотензии. Если для СДВ по гипотоническому типу более характерно развитие компенсированной формы ПН, то при гипертоническом типе заболевания чаще развивается субкомпенсированная ПН. Отмечается спазм сосудов или их облитерация, кровоизлияния и периваскулярный отек в ворсинах, а также гиповаскуляризация отдельных ворсин, синцитиальные узелки, утолщение базальной мембраны.

Что касается плацентарного ложа, то нормальные гестационные и патологические изменения СА схожи и трудно различимы и атероматозоподобные изменения не являются специфическими для артериальной гипертензии, так как могут выявляться и у беременных с нормотензией. Существует мнение, что степень инвазии трофобласта и отложение фибриноида в стенках СА регулируется ингибиторами активации плазминогена, при повыше-

нии которого происходит увеличение отложения фибриноида, что ведет к уменьшению кровотока в плаценте. Наблюдаются дистрофические и инволютивные процессы в плаценте: инфаркты и зоны ишемии, значительный фиброз стромы ворсин, некроз терминальных ворсин либо их гиперплазия. Однако Дудка С.В. (1990) при морфологическом исследовании плацент при СДВ по гипертоническому типу выявила, что изменения в них идентичны нормальной беременности, лишь в некоторых случаях наблюдаются компенсаторно-приспособительные реакции, проявляющиеся очаговой пролиферацией синцитиотрофобласта, увеличением количества синцитиокапиллярных мембран. Морфологические изменения в плаценте и плацентарном ложе отражают еще одно звено в патогенезе ПН при СДВ — это нарушение реологии, которое, несомненно, сопровождается сосудистую дистонию на уровне микроциркуляции. СА, сохранившие эластомышечный слой, реагируют на действие вазоконстрикторных веществ, вазоспазм вызывает ишемию, нарушение проницаемости сосудистой стенки, повышение вязкости крови, агрегацию форменных элементов, в конечном итоге происходит тромбообразование.

Вероятно, именно нарушение реологических свойств крови при артериальной гипотензии является первичным патогенетическим звеном, приводящим к акушерским осложнениям. Хроническое гипоксическое состояние плацентарного комплекса, вызванное гемоциркуляторными нарушениями, приводит к снижению функциональной активности плаценты. Известно, что плацента выполняет роль эндокринного органа. Исследование гормонов, выделяемых плацентой, при СДВ показали, что синтез эстрадиола снижен на 12,1%, а прогестерона — на 23,8%. При гипертонической форме СДВ изменение гормоновыделительной функции плаценты проходит две стадии: повышение синтеза эстрадиола при компенсаторно-приспособительных реакциях и затем его снижение при развитии ПН. Артериальная гипотензия сопровождается снижением эстриола, эстрадиола и плацентарного лактогена в сыворотке крови, при сравнении уровней гормонов при гипо- и гипертензии выявили, что более значительным снижением гормонов было при гипертензии.

Основным показателем функции плаценты и выраженности адаптационно-гомеостатических реакций является биосинтез белка. В плаценте синтезируется большое количество “синтетических белков беременности”. Поддержание физиологического уровня биосинтеза белка в плаценте важно для существования всего плацентарного комплекса. Непосредственное отношение к синтезу



белка имеют рибосомы. При артериальной гипотензии отмечается уменьшение общего числа рибосом и дисбаланс соотношения свободных и мембранно-связанных рибосом в плаценте. При артериальной гипертензии содержание свободных рибосом в плаценте снижается, а мембранно-связанных — увеличивается.

Развитие плацентарной системы, в первую очередь, зависит от адекватного маточно-плацентарного кровотока. Характер кровотока мы оценивали с помощью ПИ в СА, МА, а также АП, аорты и средней мозговой артерии (СМА) у плода (табл. 5). У беременных с СДВ по гипотоническому типу отмечено, что наряду с неизменным кровотоком в СА, в маточных сосудах ПИ был несколько выше, чем в контрольной группе, то есть выше сосудистое сопротивление в них. У плода при этом выявлено достоверное возрастание сосудистой резистентности в аорте, а также некоторое увеличение кровообращения в бассейне СМА. Данные изменения гемодинамики относятся к компенсированным, и указывают на развитие компенсаторно-приспособительного механизма (централизации кровообращения у плода) действие которого направлено на усиление кровоснабжения и поддержания необходимой оксигенации головного мозга. Для этого происходит, во-первых, снижение объемного кровотока в аорте плода за счет повышения сопротивления и, во-вторых, снижение резистентности сосудов головного мозга. То есть наряду с, казалось бы, незначительными изменениями кровообращения в маточно-плацентарных сосудах регистрируются наруше-

Таблица 5

Показатели пульсационного индекса в артериях фетоплацентарной системы,  $M \pm m$

Группы	Правая маточная	Левая маточная	Спираль-ные	Пуповина	Аорта	Средняя мозговая
СДВ по гипотоническому типу	0,65± 0,100	0,579± 0,040	0,412± 0,094	0,786± 0,035	1,687± 0,125*	1,493± 0,904**
СДВ по гипертоническому типу	0,635± 0,044	0,612± 0,051	0,578± 0,063**	0,870± 0,047	1,564± 0,432	1,328± 0,045
Здоровые	0,550± 0,016	0,523± 0,011	0,419± 0,007	0,735± 0,010	1,255± 0,025	1,613± 0,023

\* - значимые различия между пациентками с СДВ по гипотоническому типу и здоровыми ( $p < 0,05$ )

\*\* - значимые различия между пациентками с СДВ по гипертоническому типу и здоровыми ( $p < 0,05$ )

ния гемодинамики у плода. Подобные изменения гемодинамики плода при нормальном кровообращении в плаценте встречаются, как правило, при заболеваниях, вызывающих гипоксию у матери. Вероятно, это связано с длительно существующими нарушениями, хотя и в незначительной степени выраженными, которые обуславливают развитие компенсаторных реакций у плода.

При беременности на фоне СДВ по гипертоническому типу выявлено достоверное увеличение сосудистого сопротивления в СА, АП, а также повышение сосудистой резистентности, хотя и статистически незначимое, в МА, аорте плода, и значительное снижение ПИ в СМА. Увеличение сосудистого сопротивления в СА, по мнению ряда исследователей указывает на их неполную гестационную перестройку, связанную с недостаточной инвазией цитотрофобласта, при этом сохраняется мышечный слой СА, позволяющий им реагировать на действие вазоконстрикторов. Существует тесная взаимосвязь между состоянием кровообращения в СА и МА, которая прослеживается и в нашем исследовании. Первоначальным признаком нарушения плодово-плацентарной гемодинамики является снижение кровотока в АП, что наблюдалось у пациенток с СДВ по гипертоническому типу. У плода при этом имелись признаки централизации кровообращения.

Таким образом, изменения кровообращения ФПС при СДВ по гипертоническому типу носили в большинстве случаев субкомпенсированный характер, при этом по видимому первичными являлись изменения маточно-плацентарной гемодинамики, приводящими к гипоксическим изменениям у плода.

Наиболее значимые реологические нарушения, а именно гиперкоагуляция была выявлена у женщин с СДВ по гипотоническому типу; при этом характерным явилось достоверное снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), некоторое повышение ПТИ и тромбинового времени по сравнению с группой контроля и пациентками с гипертоническим типом заболевания. При СДВ по гипертоническому типу достоверных отличий исследованных показателей гемостаза выявлено не было, однако отмечено повышение фибриногена по сравнению с другими группами. То есть у беременных с СДВ выявленные изменения гемостаза свидетельствуют о гиперкоагуляции, которая была более выраженной при гипотоническом типе кровообращения. Данный факт также был отмечен многими исследователями, которые считают его одним из ведущих звеньев патогенеза развития ПН при гипотонии. Однако связь изменений гемостаза и микроструктуры плаценты образует порочный круг, при котором - замед-

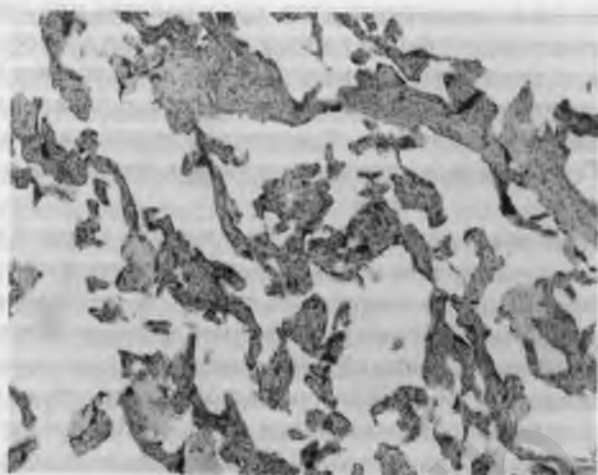
ление кровотока в межворсинчатом пространстве при гипотонии приводит к гемоконцентрации в нем и повышению вязкости крови. Таким образом, снижение объемного кровотока вызывает развитие гипоксии в межворсинчатом пространстве и нарушение целостности щеточной каймы, которая образует эндотелиальную выстилку в нем, что, в свою очередь, приводит к гиперкоагуляции и нарушению кровотока.

Таким образом, полученные результаты, с одной стороны, подтверждают исследования, свидетельствующие о компенсированной форме ПН при гипотензии, с другой — противоречат данным, указывающим на преимущественное наличие компенсаторно-приспособительных реакций при гипотонии. Выявленные нарушения гемодинамики в межворсинчатом пространстве подтверждают важную роль коагуляционных изменений в развитии ПН и совпадают с данными о гиперкоагуляции при гипотоническом типе кровообращения. Исследование биопсий плацентарного ложа при СДВ по гипотоническому типу не выявило существенных нарушений инвазии цитотрофобласта, что выражалось в адекватной гестационной перестройке эндо и миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий. Это не совпадает с данными, указывающими на сохранение частью сосудов эластомышечного слоя.

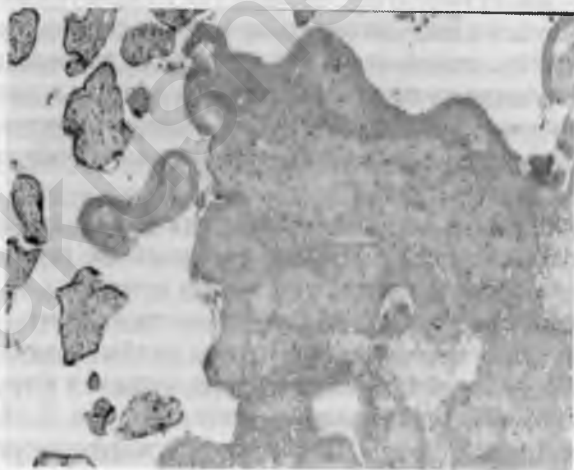
При СДВ по гипертоническому типу характер изменений в плаценте и ложе, их выраженность во многом отличались от гипотонии. Во-первых, отмечалась патологическая незрелость ворсин, то есть преобладание хаотичных склерозированных ворсин с их выраженной гиповаскуляризацией, увеличение количества фибриноида, приведшее к замуровыванию части ворсин (псевдоинфарктов) (рис. 3.21.).

Данные изменения приводят к снижению диффузионной способности плаценты. Во-вторых, выявляются гемореологические нарушения, приводящие к развитию истинных инфарктов и некрозу ворсин, при этом снижена активность как цито- так и синцитиотрофобласта. В-третьих, отмечены слабые компенсаторно-приспособительные реакции и изменение сосудов в зоне псевдоинфарктов по типу облитерационной ангиопатии (рис. 3.22.).

Та или иная степень ПН по данным морфологического исследования выявлена у всех пациенток с СДВ по гипертоническому типу. Наиболее часто выявлялась субкомпенсированная форма ПН.



**Рис. 3.21.** СДВ по гипертоническому типу.  
Вариант патологической незрелости - преобладание хаотичных  
склерозированных ворсин со слабой их васкуляризацией



**Рис. 3.22.** СДВ по гипертоническому типу.  
Псевдоинфаркты в плаценте с замуровыванием фибриноидом.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, следует подчеркнуть, что патология первого триместра — наиболее драматическая глава антенатальной медицины. Возникающая репродуктивная система “мать — маточно-плацентарная область — плацента — экстраэмбриональные органы — эмбрион” должна благополучно миновать несколько критических периодов развития, которые характеризуются повышенной чувствительностью зародыша и эмбриона к повреждающим действиям различных факторов.

*Первый критический период* приходится на окончание 1-ой и всю 2-ую неделю гестации, поскольку яйцеклетка, морула и бластоциста не обладают существенными защитными реакциями. Повреждающие факторы или неадекватная гестационная перестройка, нарушения цитокинового и протеолитического каскадов извращают процесс имплантации бластоцисты в эндометрий матки. В дальнейшем, когда гистиотрофный тип питания зародыша меняется вначале на желточное, а затем на гемохориальное кровообращение, возможности выживания эмбриона резко повышаются.

*Второй критический период* возникает на 3–6-ой неделях гестации, что совпадает с фазой становления маточно-плацентарной области с пиком 1-ой волны цитотрофобластической инвазии, последовательного вскрытия спиральных артерий матки, резкого прироста объема плацентарно-эмбрионального кровотока и обусловленного этим интенсивного органогенеза в эмбрионе.

*Третий критический период* возникает на 16–17-ой неделе гестации, что совпадает с ответственной фазой плацентации, созревания ворсинчатого дерева, с пиком II волны цитотрофобластической инвазии в миометрий с соответствующими гестационными изменениями в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий. Последнему периоду, в основном, посвящена следующая глава.

**В**о втором триместре беременности появляется ряд новых, весьма существенных изменений в организме раннего плода и ЭЭС по сравнению с первым триместром.

Во-первых, возникшие зачатки основных органов последовательно наращивают круг свойственных им функций, требуя для этого дополнительного питания, активизации обменных процессов, прироста объема плацентарно-плодового кровообращения.

Система кровообращения опережает в своем развитии другие органы — формируется плодовой тип циркуляции крови с тремя шунтами (венозный проток, овальное окно, боталлов проток), в которых происходит смешивание артериальной крови из вены пуповины с венозной кровью.

Интенсивно функционирует печень как основной орган эритропоэза. Постепенно начинают работать лимфоидные органы (тимус, селезенка, лимфоузлы и т.д.).

Во-вторых, после некоторого ослабления вновь активизируется цитотрофобластическая инвазия, направленная главным образом в сторону миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий; это обеспечивает необходимый для развития плода приток материнской артериальной крови в межворсинчатое пространство плаценты.

В-третьих, происходят закономерные трансформации экстраэмбриональных органов: “мелькнув на мгновение” в 10-ой сомитной стадии (см. раздел 3.1.), исчезает аллантаис, а вслед за ним желточный мешок; продолжается рост объема амниотической полости, которая смыкается со стенкой хориального мешка и вместе с *d.capsularis* достигает париетального эндометрия, формируя постепенно типичные плодные оболочки.

#### 4.1. Продолжение инвазии цитотрофобласта

На исходе первого триместра, после возникновения 20–30 маточно-плацентарных артерий, цитотрофобластическая инвазия затихает, так как большинство клеток интерстициального цитотрофобласта превращаются в гигантские многоядерные клетки, которые концентрируются на границе эндометрия и миометрия. Вероятно, тот объем маточно-плацентарного кровотока, который воз-

ник в результате 1-ой волны цитотрофобластической инвазии, оказывается недостаточным для дальнейшего развития плода.

Поэтому после фазы “отдыха”, длящейся несколько недель, возникает несоответствие притока артериальной материнской крови запросам развивающейся плаценты и интенсивного органогенеза плода (очередной гипоксический стимул). В результате, на 15-ой неделе ГС запускается 2-ая волна цитотрофобластической инвазии, достигающая максимума на 16–18-ой неделях. Она распространяется, главным образом, в артерии прилежащего миометрия, а также по периферии плаценты, захватывая новые СА близрасположенного париетального эндометрия.

Тем самым осуществляется рост плаценты и, соответственно, МПО как по увеличению ее общей площади, так и по глубине ее проникновения в толщу миометрия. Основным механизмом 2-ой волны — это продвижение интерстициального цитотрофобласта через стенки эндометриальных сегментов артерий, выход его через поврежденный эндотелий в РА матки и дальнейшая внутрисосудистая миграция; с этого момента он называется внутрисосудистым цитотрофобластом. Молекулярная регуляция внутрисосудистой пролиферации и миграции цитотрофобласта, который медленно продвигается против тока материнской крови в проксимальном направлении, пока не изучена в должной мере.

С помощью иммуногистохимического маркера эндометриальных клеток (CD-31) и тромбоцита ЛВ эндотелиальных молекул адгезии (PECAM) установлено, что распространению внутрисосудистого цитотрофобласта предшествует появление локальных дефектов эндотелиального покрова миометриальных артерий вследствие дисрегуляции молекул эндотелиальной адгезии. Возможно, что PECAM играет роль триггера для внутрисосудистой цитотрофобластической инвазии.

Остается невыясненным характер и степень взаимодействия внутрисосудистого цитотрофобласта с интерстициальным на данном этапе инвазии. Скорее всего, интерстициальный цитотрофобласт проникает в миометрий для индукции локальных изменений в артериальной стенке, действуя извне, со стороны адвентиции РА и подготавливает тем самым почву для 2-ой волны инвазии внутрисосудистого цитотрофобласта, который появляется только в местах разрушения эндотелия или дефектов средней мышечно-эластической оболочки. Поскольку РА значительно больше по калибру эндометриальных, спиральных артериол и содержат две эластические мембраны: внешнюю — в зоне адвентиции и внутреннюю — под эндотелиальной выстилкой, то для лизиса выраженного

эластомышечного компонента стенок РА необходимо встречное, целенаправленное взаимодействие интерстициального и внутрисосудистого цитотрофобласта.

Закономерно возникает вопрос — откуда берет начало 2-ая волна цитотрофобластической инвазии. Предполагается, что гипоксический стимул активизирует пролиферацию ворсинчатого цитотрофобласта в основаниях якорных ворсин, вследствие чего возникают пласты интерстициального цитотрофобласта, которые достигают извне РА, пробивают “бреши” в их стенках. Цитотрофобласт выходит на линию поврежденного эндотелиального покрова и образует внутрисосудистые пролифераты, которые выделяют соответствующие металлопротеазы, разрушают эластомышечный каркас. В финале — стенка РА полностью замещается фибриноидом. Следовательно, 2-ая волна инвазии реализуется примерно теми же механизмами, что и 1-ая волна, прошедшая в первом триместре беременности.

Основное физиологическое значение 2-ой волны цитотрофобластической инвазии заключается в том, чтобы посредством гестационной перестройки стенок и расширения просветов РА, вернее, их миометриальных сегментов, увеличить объем притока материнской крови в межворсинчатое пространство и подготовить тем самым адекватные гемодинамические условия для опережающего роста плода по сравнению с менее интенсивным увеличением массы плаценты.

2-ая волна цитотрофобластической инвазии изучена менее подробно, чем 1-ая; это объясняется трудностями сбора соответствующего морфологического материала, так как во втором триместре медицинские аборт осуществляются путем лекарственной стимуляции родовой деятельности (простагландины и др.), либо внутриаамниотическим введением хлорида натрия, а ампутации маток в этом ГС — чрезвычайная редкость.

До сих пор остается неясной продолжительность внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта, а также механизмы ее регуляции и отличие от таковых при первой волне инвазии.

Таким образом, цитотрофобластическая инвазия на протяжении всей беременности представляет собой уникальный, короткодистантный, опухолеподобный рост специализированных плацентарных клеток — вначале симпластических комплексов, а затем — инвазивного цитотрофобласта (интерстициального и внутрисосудистого). По нашему мнению (Милованов А.П., Кириченко А.К., 2001), волнообразный характер и ограниченные пределы цитотрофобластической инвазии регулируются гипоксическим сти-



мулом, а также пара- и аутокринными молекулярными сигналами между бластоцистой и прилежащим эндометрием (начальная волна инвазии — 5-ая и 6-ая пресомитные стадии), между пролифератами ворсинчатого цитотрофобласта из якорных ворсин и компонентами окружающего матрикса стенок спиральных артериол в пределах эндометрия (1-ая волна в течение сомитных и постсомитных стадий развития эмбриона) и, наконец, между внутрисосудистым цитотрофобластом и эндотелием миометриальных сегментов МА (2-ая волна цитотрофобластической инвазии).

Представленные волны инвазии цитотрофобласта в эндометрий, миометрий и в стенки артериол и артерий МПО — это ключевые процессы, определяющие в значительной степени имплантацию бластоцисты, формирования маточно-плацентарного кровотока и нарастания его объема в зависимости от метаболических потребностей эмбриона и плода. Столь же велико значение волн цитотрофобластической инвазии для возникновения акушерской патологии, что будет представлено ниже.

## 4.2. Развитие плаценты и пуповины

К исходу первого триместра плацента завершает в общих чертах свое анатомическое становление и готова обеспечить увеличивающиеся потребности развивающегося плода. Так, в конце 12-ой недели ГС плацента достигает массы 26 г, а эмбрион — всего 17 г. В течение 13–16 недель ГС она соответствует началу стадии фетализации.

Ворсины представлены, главным образом, промежуточным незрелым типом с характерными стромальными каналами и свободнолежащими в их просветах клетками Кащенко-Гофбауэра — плацентарными макрофагами. Другой структурной особенностью стромы этих ворсин является приближение капилляров к эпителиальному покрову; за счет этого сокращается эпителиально-капиллярная дистанция.

Толщина эпителиального покрова ворсин колеблется от 2 до 12 мкм (в среднем 9,6 мкм), площадь капилляров и других плодных сосудов достигает 6% ко всей площади ворсин, а общая поверхность ворсинчатого дерева составляет 0,544 м<sup>2</sup>.

В структурном отношении плацента соответствует постоянно возрастающему маточно-плацентарному кровотоку и потребности обеспечить быстрый прирост массы плода. Так, с 13 по 16 недели ГС плацента увеличивает свою массу от 30 до 65 г, а плод — с 23 до 60–65 г, т.е. на рубеже 16–17 недель происходит выравнивание

массы плода и плаценты; в дальнейшем масса плода всегда превышает массу плаценты. Этому соответствуют значительные темпы прироста массы основных органов плода.

В течение 17–20 недели (V лунный месяц), вслед за разветвляванием 2-ой волны цитотрофобластической инвазии, в плаценте сохраняется доминирующее значение промежуточных незрелых ворсин с разветвленной сетью стромальных каналов и многочисленными клетками Кащенко-Гофбауэра, поскольку эти каналы осуществляют функцию собирательных коллекторов для плацентарных макрофагов. Появляются также первые промежуточные зрелые или дифференцированные ворсины; их главное отличие — исчезновение стромальных каналов за счет пролиферации фибробластов и укрепления коллагеновой основы стромы. Средний калибр ворсин уменьшается до 150 мкм, но общая поверхность ворсинчатого дерева, напротив, увеличивается до 1,48 м<sup>2</sup>, а средняя эпителиально-капиллярная дистанция равна 22,4 мкм. В итоге реализации 2-ой волны цитотрофобластической инвазии при небольшом приросте массы плаценты (17 неделя — 80 г, 20 — 115 г) регистрируется почти трехкратное увеличение массы плода (соответственно, 90 и 250 г).

VI лунный месяц беременности (21–24 недели) характеризуется быстрым увеличением массы плода от 300 до 560–600 г при незначительной прибавке массы плаценты от 150 до 180 г. Отмечается прогрессивный продольный рост створовых и промежуточных дифференцированных ворсин при небольшом числе мелких ворсин диаметром 80–50 мкм. Однако средняя эпителиально-капиллярная дистанция смещается в диапазон значений от 0,6 до 0,89 мкм, т.е. становится в 20 раз меньше, чем в предыдущем сроке гестации. Кроме того, важен дальнейший рост общей поверхности ворсин до 2,81 м<sup>2</sup>, что, несомненно, сказывается на увеличении диффузионной способности плаценты и обеспечении столь интенсивного роста тела и массы основных органов плода.

В течение VII лунного месяца беременности (25–28 неделя) масса плаценты увеличивается со 110 до 250 г. Преобладающим типом становятся промежуточные дифференцированные ветви с появлением мелких, терминальных ворсин. По калибру промежуточные ворсины составляют 80–100 мкм, а терминальные — всего 40–60 мкм. Капиллярная сеть представлена встроенными в эпителиальный пласт широкими синусоидами, которые на небольших участках соприкасаются с истонченным, безъядерным синцитиотрофобластом, т.е. формируются первые фрагменты истинного плацентарного барьера.

Таким образом, в конце второго триместра плацента достигает по массе 250 г, в то время как масса плода превышает ее в четыре раза (около 1000 г). Ворсинчатое дерево представлено разветвленной системой опорных и промежуточных дифференцированных ворсин и первыми генерациями терминальных ветвей. Сохраняется высокая синтетическая активность синцитиотрофобласта. Соответственно, возрастает суммарная площадь ворсин.

Синхронно с ростом плаценты происходит формирование пуповины — соединительного элемента между плодом и плацентой. Раннее развитие брюшного стебелька (body stalk) — зачатка пуповины — происходит в тесном взаимодействии с желточным мешком, аллантаисом и их сосудами, поэтому в конце первого и начале второго триместров в проксимальном сегменте (у пупочного кольца) сохраняются частично редуцированные экстраэмбриональные протоки (омфаломезентериальный проток и уракус). Так, уракус (аллантаисный проток) в это время располагается между двумя артериями пуповины; он выстлан одним рядом эпителиальных клеток на тонком базальном слое, без окружающей мышечной оболочки. Иногда выявляются признаки секреции эпителиоцитов, но в большинстве случаев аллантаисный эпителий находится в стадии структурной инволюции. Облитерация аллантаисного протока завершается примерно к 5–6 месяцу беременности. Изредка в абдоминальной части пуповины отмечаются дополнительные сосуды мелкого калибра, венозного или капиллярного типа, относящиеся к рудиментам бывшей сосудистой системы желточного мешка.

В целом, во 2-ом триместре пуповина имеет сложившуюся типичную структуру канатика (*umbilical cord, Nabelschnur*), покрытого однослойным эпителием со стромой, представленной вартоновым студнем. В толще пуповины проходят две артерии и одна вена. Начиная с 9-ой недели ГС, пуповина приобретает спиралевидный ход и довольно быстро растет в длину (рис. 4.1)

Дородовое измерение длины пуповины возможно в I триместре беременности, когда размеры эмбриона относительно объема амниотической полости невелики. Длина пуповины в этот период сопоставима с копчико-теменным размером (КТР) — crown-rump length (CRL). Сам же КТР легко рассчитать по формуле:  $КТР (см) = 6,5 + ГС (нед)$ , где ГС — гестационный срок (от 1-го дня последней менструации). Дородовое измерение длины пуповины во II и III триместрах беременности по понятным причинам невозможно. Относительно длины пуповины имеется высказывание Леонардо да Винчи, который утверждал, что "... длина пупочного канатика равна длине плода при данном сроке беременности" (цит. по Лас-



**Рис. 4.1.** Скручивание сосудов пуповины в 9 недель гестационного срока.

ro R.V. et al., 1987). Однако согласно данным, опубликованным R.L. Naeye (1985) и S.Nnatu (1991), пуповина в норме несколько длиннее (табл. 6-7).

**Таблица 6**

**Длина пуповины в разные сроки беременности\***

Гестационный срок, нед	М ср. (мм)	СО** (мм)
20-21	32,4	8,6
22-23	36,4	9,0
24-25	40,1	10,1
26-27	42,5	11,3
28-29	45,0	9,7
30-31	47,6	11,3
32-33	50,2	12,1
34-35	52,5	11,2
36-37	55,6	12,6
38-39	57,4	12,6
40-41	59,6	12,6
42-43	60,3	12,7
44-45	60,4	12,7
46-47	60,5	13,0

\* Naeye R.L. Umbilical cord length: Clinical significance // Journ. Pediatrics. - 1985. - Vol. 107. - №. 2. - P. 278-281.

\*\* СО -- стандартное отклонение.

Таблица 7

Длина пуповины и масса плаценты в группах с различной массой плодов при рождении\*

Масса плода, кг	Длина пуповины, см	Масса плаценты, г
<= 2,0	47,0	390
2,0-2,5	51,9	513
2,6-3,0	55,9	638
3,1-3,5	59,9	638
>3,5	62,6	704

\* Nnatu S. Length of human umbilical cords in an African population // Journ. National Med. Assoc. - 1991. - Vol. 83. - № 1. - P. 33-36.

Данные о динамическом росте диаметра пуповины и ее сосудов представлены в табл. 8-10 и рис. 4.2-4.4. (Gagaev Ch.G. et al., 2000; Гагаев Ч.Г. и соавт. 2002).

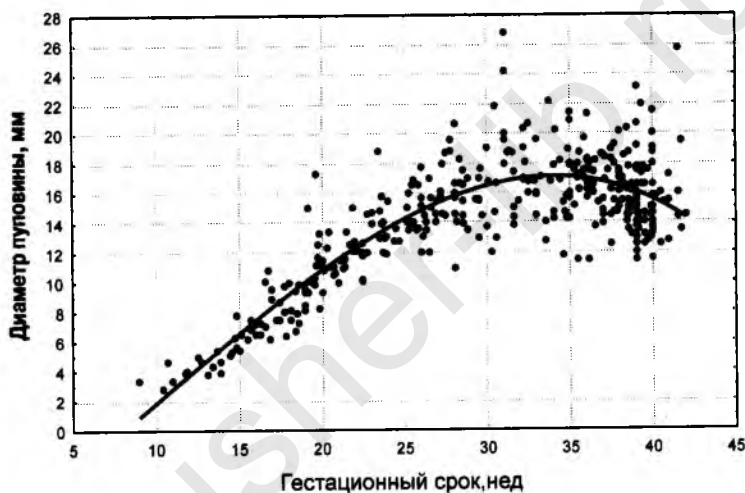
Таблица 8

Диаметр пуповины в динамике физиологической беременности

Гестационный срок, нед	Диаметр пуповины, мм				
	М ср.	50%	10%	90%	СО*
9-10	3,6	3,3	2,8	4,7	1,0
11-12	4,2	4,0	3,3	4,9	0,7
13-14	5,2	5,2	3,8	7,0	1,2
15-16	7,2	6,8	6,2	10	1,5
17-18	8,3	8,1	6,7	9,8	1,2
19-20	11,0	10,7	8,5	13,4	2,1
21-22	12,0	12,1	10,2	13,4	1,3
23-24	14,0	13,8	12,0	15,8	1,7
25-26	14,7	14,3	13,1	16,9	1,5
27-28	15,1	15,0	12,9	17,8	2,2
29-30	15,8	15,6	13,0	19,0	2,5
31-32	18,3	18,1	15,0	20,6	3,0
33-34	16,3	15,9	14,1	19,6	2,5
35-36	17,1	17,5	14,3	19,7	2,2
37-38	16,3	16,2	14,1	18,7	1,9
39-40	15,6	15,2	12,5	19,0	2,5
>41	16,6	15,5	12,8	25,8	4,0

\* СО - стандартное отклонение.

Отмечен равномерный линейный рост диаметра сосудов пуповины примерно до 32 недель беременности, после чего он практически прекращается. Диаметр пуповины также растет линейно до 30 недель. Затем рост диаметра пуповины значительно замедляется. Пиковые величины диаметра пуповины были отмечены в сроке 34–35 недель, после чего диаметр пуповины прогрессивно уменьшался, и в 41–42 недели беременности средний диаметр пуповины соответствовал таковому в 27 недель беременности (15,5 и 15,0 мм соответственно). Прогрессивное уменьшение диаметра пуповины после 36 недель беременности обусловлено естественным уменьшением количества вартонова студня в пуповине.



**Рис. 4.2.** Изменение диаметра пуповины при различных сроках гестации

Представленные в таблицах данные могут быть использованы на практике при проведении расширенной ультразвукографии в качестве референтных нормативов для антенатальной диагностики некоторых видов патологии пуповины (тощая пуповина и др.) с целью прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов.

Особый теоретический и практический интерес вызывает вопрос о роли и функциональном значении левого или правого закручивания (спина) сосудов пуповины. Частота т.н. левого спина (против часовой стрелки) составляет по отношению к правому 5–7:1, причем в 3–5 % случаев встречается т.н. неспиральное расположение сосудов.

Таблица 9.

Диаметр вены пуповины в динамике неосложненной беременности

Гестационный срок, нед	Диаметр вены, мм				
	М ср.	50 %	10%	90%	СО*
9-10	0,9	0,9	0,6	1,1	0,4
11-12	1,2	1,1	0,8	1,9	0,4
13-14	1,6	1,6	1,2	2,1	0,3
15-16	2,4	2,5	1,8	2,8	0,4
17-18	3,0	3,0	2,3	3,7	0,6
19-20	3,8	3,7	3,0	4,4	0,7
21-22	4,2	4,2	3,6	4,6	0,5
23-24	5,2	5,2	4,5	6,3	0,6
25-26	6,1	6,0	5,1	7,3	0,8
27-28	6,4	6,5	5,4	7,2	0,8
29-30	7,1	7,0	5,7	8,2	1,0
31-32	7,7	7,8	6,6	9,0	0,9
33-34	7,6	7,5	6,2	8,9	1,2
35-36	8,1	8,0	7,4	8,9	0,7
37-38	8,1	8,1	6,9	9,6	1,1
39-40	7,9	7,9	6,4	9,4	1,1
>41	8,2	8,1	6,6	9,0	0,8

\* СО - стандартное отклонение.

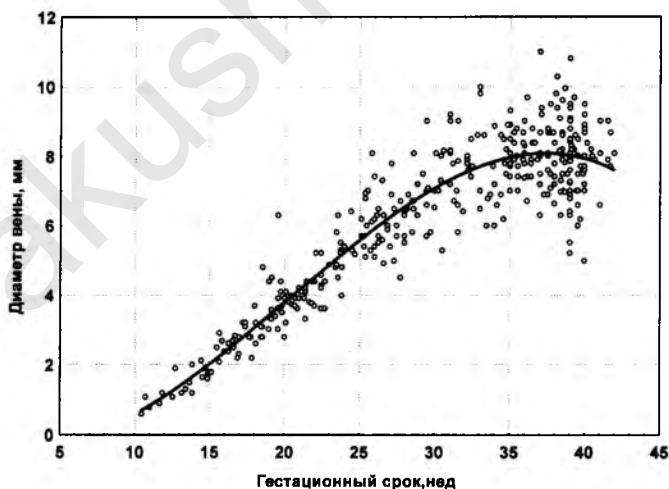


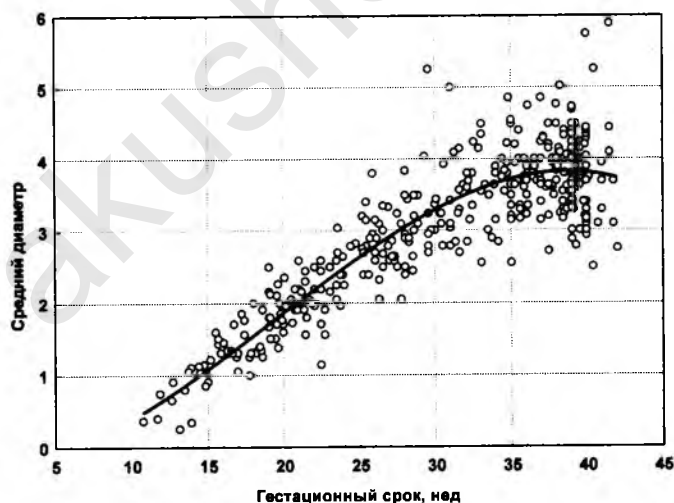
Рис. 4.3. Изменение диаметра вены пуповины при различных сроках гестации

Таблица 10

**Изменение среднего диаметра артерий пуповины  
при различных сроках гестации**

Гестационный срок, нед	Средний диаметр артерий пуповины, мм				CO*
	М ср.	50 %	10%	90%	
9-10	0,4	0,4	0,4	0,4	
11-12	0,7	0,7	0,4	0,9	0,2
13-14	0,9	1,0	0,3	1,1	0,3
15-16	1,4	1,3	1,2	1,6	0,2
17-18	1,4	1,3	1,1	1,9	0,3
19-20	1,9	1,9	1,5	2,3	0,3
21-22	2,1	2,0	1,6	2,5	0,4
23-24	2,5	2,5	2,0	2,8	0,3
25-26	2,9	2,8	2,4	3,4	0,4
27-28	2,9	2,9	2,5	3,5	0,4
29-30	3,3	3,3	2,8	4,0	0,7
31-32	3,5	3,5	2,9	4,2	0,6
33-34	3,7	3,8	2,9	4,3	0,6
35-36	3,7	3,8	3,2	4,4	0,4
37-38	3,9	3,8	3,3	4,5	0,5
39-40	3,8	3,8	3,0	4,5	0,6
>41	3,9	3,7	2,8	5,9	0,9

\* CO - стандартное отклонение.



**Рис. 4.4.** Изменение среднего диаметра артерий пуповины при различных сроках гестации



Относительно индекса закручивания, т.е. количества витков на всем протяжении пуповины, считается, что окончательно количество витков формируется в конце I триместра и составляет приблизительно 13–15 витков.

Показатель индекса извитости пуповины (ИИП) представляет собой отношение числа полных витков к длине пуповины и равен в среднем  $0,21 \pm 0,07$  (СО) см, т.е. 0,2 витка на каждый сантиметр длины пуповины или 2 полных витка на 10 см.

Было выдвинуто несколько гипотез, пытающихся объяснить, почему пуповина чаще закручивается влево (вращение Земли, праворукость/леворукость), однако убедительных доказательств какой-либо причинной связи получено не было.

Относительно роли количества витков пуповины существует мнение, что гипоизвитость, равно как и гиперизвитость сопровождается увеличенной перинатальной заболеваемостью и смертностью (Strong T.H. Jr. et al., 1993, 1994).

### 4.3. Формирование околоплодного пространства. Состав околоплодных вод.

В развитии компонентов околоплодной среды рационально выделить три основных этапа:

1) ранние взаимоотношения оболочек, зародыша и эмбриона человека во время имплантации, плацентации, описанные выше. Важно подчеркнуть, что наиболее быстрые темпы характерны для роста объема амниотической полости. Однако в ранние сроки количество амниотической жидкости небольшое: на 6-ой неделе после оплодотворения — 5 мл, на 10-ой неделе — 30 мл.

2) становление основных компонентов плодных оболочек, слияние их с париетальным эндометрием и кровеносной системой матки.

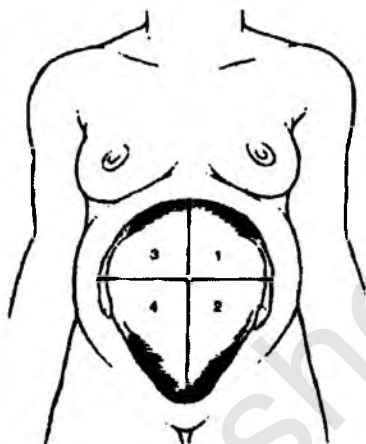
В течение второго триместра, между 15–17-ой неделями ГС гладкий хорион вместе с истонченной *d. capsularis* начинает тесно примыкать к париетальному эндометрию и в конце 20-ой недели полностью сливается с ним.

В морфологическом отношении этот сложный процесс взаимодействия плодных и материнских тканей изучен недостаточно, хотя он не менее интересен, чем формирование МПО.

После 16-ой недели в результате частичного слияния оболочек объем амниотической жидкости быстро увеличивается: 16-ая неделя — 180 мл, 20-ая — 350 мл, 22-ая — 650 мл, 28-ая — 950 мл. В этом гестационном промежутке объем околоплодных вод увеличи-

вается в среднем на 44 мл каждую неделю. После 28-ой недели и до конца беременности их объем убывает: 30-ая неделя — 900 мл, 40-ая — 750 мл.

Известно несколько способов оценки количества амниотической жидкости при УЗИ. Наиболее широкое распространение получил способ определения индекса амниотической жидкости по Фелану. Для этого полость матки мысленно делят на 4 квадранта двумя взаимно перпендикулярными плоскостями, проходящими через пупок беременной (рис. 4.5.) Далее производят измерение вертикального диаметра наибольшего пакета свободной амниотической жидкости в каждом квадранте. Индекс амниотической



**Рис. 4.5.** Схематическое изображение квадрантов для вычисления индекса амниотической жидкости (*Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies / Ed. by S.G. Gabbe, 1996*)

жидкости представляет собой сумму полученных измерений. Нормативные значения индекса амниотической жидкости представлены в таблице 11.

В 8 недель объем амниотической жидкости увеличивается со скоростью 10 мл/нед, в 13 недель — 25 мл/нед, в 21 неделю — 60 мл/нед; затем скорость снижается и доходит до 0 мл/нед в 33 недели беременности.

Относительный недельный прирост объема АЖ (в %) снижается с 8 до 43 недель беременности:

- в 8 недель — +45мл,
- в 15 недель — +25мл,
- в 24 недели — +10мл,
- в 33 недели — 0 мл,
- в 40 недель — -8мл.

Таблица 11

Нормативные значения индекса амниотической жидкости

Гестационный срок, нед. (после менструации)	Индекс амниотической жидкости, см		
	5%	50%	95%
14	2,8	5,0	8,6
16	3,6	5,8	9,6
18	4,6	6,8	11,1
20	5,5	8,0	12,9
22	6,3	9,3	14,9
24	7,0	10,7	16,9
26	7,5	12,0	18,7
28	7,6	13,0	19,9
30	7,5	13,6	20,6
32	7,1	13,6	20,6
34	6,4	12,9	19,4
36	5,6	11,8	17,9
38	4,7	10,3	15,9
40	3,7	8,6	13,9

Быстрые темпы прироста объема АЖ во втором триместре обусловлены не только анатомическим становлением плодных оболочек, но и дифференцировкой их гистологических компонентов. Со стороны просвета амниотической полости к 16-ой неделе эпителий становится кубическим, между амниоцитами появляются вакуоли, после 20-ой недели их число заметно увеличивается. В компактном веществе нарастает число фибробластов и коллагеновых волокон. Однако непосредственная зона контакта плодных оболочек и париетального эндометрия остается рыхлой, в ней содержится много редуцирующихся эндометриальных желез, ворсин, клеток и кровеносных микрососудов матки.

Иными словами, начиная с 17–20-ой недели структурное объединение *d. capsularis* с париетальным эндометрием приводит к главному результату — сформированные плодные оболочки контактируют с капиллярной и веноулярной сетью эндометрия, то есть околоплодная среда начинает осуществлять функции параплацентарного обменного органа (подробно об этом см. раздел 5.2.). Обмен АЖ из ложа капилляров плаценты происходит через ее плодную поверхность, т.е. через амнион и хориальную пластинку. В регуляции объема и состава АЖ принимает участие пролактин (Mascarelli S.A. et al., 1970).

Важная роль в обмене АЖ принадлежит параплацентарному пути, т.е. обмену через внеплацентарные части плодных оболочек. В литературе до сих пор отсутствует единая точка зрения по этому вопросу.

Одним из источников образования околоплодных вод считается как пассивная трансудация из крови матери (Ogimboda O., Onifada A., 1972), так и трансудация, происходящая под влиянием основных биологических механизмов в соответствии с осмотическим и гидростатическим градиентом и разностью потенциалов.

Данную точку зрения подтверждает проведенный сравнительный анализ (табл.12) состава околоплодных вод и ультрафильтрата плазмы материнской крови (Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., 1993).

Таблица 12

Сравнительная характеристика биохимического состава ультрафильтрата плазмы материнской крови и околоплодных вод во II триместре беременности (Кондратьева Е.Н., 1992)

Биохимические показатели	Единица измерения	Ультрафильтрат плазмы	Околоплодные воды
Мочевина	Ммоль/л	10±0,9	8,3±1,06
Креатинин	Ммоль/л	162,9±0,09	156,23±0,02
Калий	Мкмоль/л	4,8±0,2	4,6±0,2
Натрий	Мкмоль/л	137,5±3,7	134,6±2,9
Глюкоза	Мкмоль/л	2,3±0,2	2,1±0,3
Щелочная фосфатаза	Г/л	74,0±23,6	118,6±0,21
Общий белок	Г/л	-	3,2±0,12

Так называемый недиффузионный процесс протекает на основе осмоса и гидростатического градиента двумя путями: через поры и каналы мембран и тканей без затраты энергии и через неполные или частично полупроницаемые мембраны. При этом транспорт жидкости возможен при очень большом осмотическом градиенте между тканями, равном 10 мосмоль на 1 кг воды (Seeds A.E., 1980).

За последние годы проведены фундаментальные исследования АЖ при нормальной и осложненной беременности, в основном приходящиеся на II-й и III-й ее триместры, в результате которых

накоплены сведения, как о качественных, так и количественных изменениях состояния АЖ.

По мнению различных авторов, биохимический состав АЖ относительно постоянен. Наблюдаются незначительные колебания концентрации минеральных и органических веществ в зависимости от срока беременности (табл. 13).

Таблица 13

Состав АЖ в I-м триместре неосложненной беременности

Показатель	Единица измерения	Значения
PH		7,18-7,44
Бикарбонаты	Ммоль/л	26,6±1,9
PO <sub>2</sub>	Мм.рт.ст.	7-25
NA	Ммоль/л	134±2,3
K	Ммоль/л	3,85±0,05
CA	Ммоль/л	1,39±0,17
Глюкоза	Ммоль/л	3,12±0,34
Билирубин	Мкмоль/л	1,26±0,12
Креатинин	Ммоль/л	5,7±1,04
Триглицериды	Ммоль/л	0,36±0,03
Мочевина	Ммоль/л	0,21±0,09
Щелочная фосфатаза	Г/л	36,5±12,27
Общий белок	Г/л	1,93±0,39

Околоплодные воды имеют слабощелочную или близкую к нейтральной реакцию. Установлено, что рН околоплодных вод при сроке беременности до 12 нед. относительно высока и составляет  $7,32 \pm 0,03$ .

Количество минеральных веществ в околоплодных водах составляет 0,71% (Hills V.A., Cotton D.B. 1980). В них содержатся все электролиты, имеющиеся в организме матери. Натрий обеспечивает осмотическую концентрацию околоплодных вод. В ранние сроки беременности уровень натрия в околоплодных водах близок к таковому в крови матери.

Осмотическую концентрацию околоплодных вод создают, кроме электролитов, и другие компоненты. К ним, прежде всего, относятся глюкоза и мочевина. По данным З.Н. Жаховой и соавт. (1972), W.W.Нау и соавт. (1984), при сроке беременности 7–12 нед. концентрация глюкозы в околоплодных водах составляет 3,12

ммоль/л. Некоторые авторы объясняют относительно высокую концентрацию глюкозы в I триместре беременности неспособностью печени плода синтезировать из глюкозы гликоген. По мере функционального созревания печени уровень глюкозы снижается (табл. 14).

Таблица 14

Состав АЖ во II-м триместре неосложненной беременности

Показатель	Единица измерения	Значения
РН		7,14±0,04
Бикарбонаты	Ммоль/л	16,1±0,3
PO <sub>2</sub>	Мм. рт. ст.	5-20
NA	Ммоль/л	127,3±2,5
K	Ммоль/л	2,5±0,023
CA	Ммоль/л	1,59±0,18
Глюкоза	Ммоль/л	1,23±0,01
Билирубин	Мкмоль/л	0,93±0,01
Креатинин	Ммоль/л	0,15±0,07
Триглицериды	Ммоль/л	0,79±0,23
Мочевина	Ммоль/л	0,46±0,12
Щелочная фосфатаза	Г/л	63,7±0,39
Общий белок	Г/л	2,0±0,87

На II-ой триместр беременности приходится максимальная скорость увеличения объема околоплодных вод и наиболее выраженные изменения их биохимического состава.

В сроки беременности 15–25 нед происходит постепенное снижение рН АЖ от  $7,17 \pm 0,004$  до  $7,14 \pm 0,04$ . Одновременно с увеличением срока беременности происходит снижение содержания натрия и калия в АЖ. По данным Н.Е. Johnell, В.А. Nilsson (1971), с развитием беременности происходит прогрессивное уменьшение содержания кальция в АЖ.

При этом содержание общего кальция, в основном уменьшается, а ионизированного — не изменяется, и концентрация его такая же, как в крови матери.

Содержание глюкозы в АЖ и ее взаимосвязь с метаболическими процессами у плода во II триместре беременности представляют большой интерес. По мере прогрессирования беременности отмечается снижение содержания глюкозы в АЖ на фоне роста со-

держания мочевины. Уже в 25 нед. беременности концентрация мочевины в АЖ значительно выше, чем в крови матери и плода (Ray D.A., 1987).

Таким образом, во время второго триместра нормальной беременности, после становления закладок основных органов и систем эмбриона, происходит дальнейший их рост, специализация функций и формирование межорганных связей. Этому в значительной мере способствует усложнение ряда околоплодных структур. Так, в МПО реализуется вторая волна инвазии цитотрофобласта, которая приводит к увеличению площади контакта плаценты и матки, вовлечению в гестационную перестройку более крупных по калибру миометриальных сегментов МА и, соответственно, значительному увеличению притока артериальной материнской крови в межворсинчатое пространство.

Одновременно формируются плодные оболочки и вокруг плода быстро увеличивается объем АЖ, то есть образуется параплацентарный путь транспорта. В плаценте продолжается дифференцировка стволых и промежуточных ветвей.

В целом, околоплодные структуры обеспечивают морфофункциональные возможности для быстрого роста плода, который на 16–17 неделях опережает по массе плаценту и в дальнейшем уже не уступает ей “пальму первенства”.

#### 4.4. Осложнения беременности (досрочное прерывание)

Все виды прерывания беременности от зачатия до 22-х недель называют абортom (выкидышем). Прерывание беременности на сроке гестации от 22-х до 28-ми недель, по номенклатуре ВОЗ, относят к очень ранним преждевременным родам. Все виды спонтанных выкидышей во втором триместре сопровождаются патологией экстраэмбриональных структур, в частности, плаценты, плодных оболочек и пуповины. В наибольшей степени это относится к поздним выкидышам воспалительной природы.

Аntenатальное инфицирование — основная причина спонтанных выкидышей во втором триместре. К безусловным антенатальным возбудителям относятся вирусы краснухи, простого герпеса, Коксаки, гепатита В, цитомегалии, аденовирус 7, ВИЧ, а также бактерии: листерии, трепонемы, микобактерии, хламидии и некоторые виды условно-патогенной флоры: стрептококки, стафилококки, клебсиеллы; простейшие: токсоплазмы, плазмодии и, наконец, грибы рода *Candida*. В практическом отношении важно определить основные предпосылки и пути инфицирования в репродук-

тивной системе “мать-плацента-околоплодная среда-плод”, поскольку для каждого из них характерен свой набор инфекционных агентов, свои органы и ткани — мишени, и особенности патогенеза, которые необходимо учитывать для расшифровки причины данного выкидыша и, главное, в целях профилактики следующей репродуктивной неудачи.

При гематогенном инфицировании, более характерном для вирусов, микоплазм, хламидий, трепонем, листерий, токсоплазм, эти возбудители поступают в плаценту с током крови матери из очага вне матки, что предопределяет своеобразную панораму воспалительных изменений последа и органов плода. Преобладают васкулиты в составе плацентарного ложа, а затем — интервиллузит > виллузит > васкулиты хориальной пластинки > флебит или артериит пуповины > инфицирование печени плода > поражение других органов > антенатальная гибель.

В этой связи главная задача акушера-гинеколога, выясняющего причины спонтанного выкидыша, — поиски скрытого очага инфекции у женщины, персистенции соответствующих возбудителей с последующей патогенетической противовоспалительной терапией, иммунокоррекцией и лечением экстрагенитальных заболеваний. Как правило, речь идет о вторичном иммунодефиците, при котором выявляется “дремлющая” инфекция с ее активизацией в течение беременности.

Восходящий путь инфицирования чаще обусловлен условно-патогенными бактериями (эшерихиями, энтерококками и т.д.), а также микоплазмами, хламидиями, грибами рода *Candida* и лишь отдельными вирусами, в частности, простого герпеса. Фактически в этом перечне представлена вся флора влагалища. Предрасполагающими факторами является наружная урогенитальная инфекция, истмико-цервикальная недостаточность, частичный разрыв плодных оболочек, трансабдоминальная и трансцервикальная биопсия хориона, амниоцентез.

Преобладает следующая цепь патогенетических событий: вагинит, цервицит с ослаблением защитных свойств слизистой пробки > инфицирование АЖ > поражение амниального эпителия > мембранит > амнионит хориальной пластинки > периваскулиты пуповины > поражение легких, пищеварительного тракта и кожи плода > антенатальная гибель.

Для возникновения восходящего пути инфицирования определяющую роль играет ослабление локальных факторов защиты во влагалище и цервикальном канале и снижение бактерицидных свойств АЖ. Это обусловлено “порочным кругом” факторов,



нарушающих биоценоз генитального тракта. Как правило, на фоне прогестерондефицитных состояний уменьшается количество гликогена в слизистой оболочке влагалища. Снижение, вплоть до исчезновения, лактобактерий, расщепляющих гликоген с образованием молочной кислоты, приводит к росту рН влагалищного содержимого и снижению его бактерицидной активности.

По некоторым причинам уменьшается и количество лизоцима. В слизистой “пробке” цервикального канала, разделяющей нижний и верхние отделы полового тракта, содержится меньше, чем в норме, количество антибактериальных веществ: лизоцима, антител к кишечной палочке, гонококку, сальмонеллам, вирусам простого герпеса и грибам типа *Candida*, то есть к тому набору патогенных и условно-патогенных факторов, который характерен для восходящего антенатального инфицирования.

Кроме того, существуют защитные свойства околоплодной среды, включающие иммунные белки плода (активные части компонента — С2, С3, С4, IgG), интерферон, лизоцим, трансферрин и др. Интересно, что по мере становления иммунной системы плода первые ее продукты (IgG, интерферон) сразу поступают в АЖ.

Характер и распределение воспалительных поражений органов плода определяются, главным образом, слабостью барьерной функции слизистой пробки цервикального канала, снижением бактерицидности АЖ и интенсивным обменом инфицированных вод с бронхиальной системой, кишечником и мочевыводящими путями плода.

Нисходящий путь инфицирования начинается из хронических очагов воспаления в яичниках и маточных трубах с последующим вовлечением децидуальной оболочки за счет гонорейной, микоплазменной и хламидийной инфекции и реализуется по другой схеме: аднексит > париетальный децидуит > мембранит > переход инфекции из оболочек в краевые синусы плаценты > хориоамнионит > смешанный тип поражения органов плода > антенатальная гибель.

Однако следует подчеркнуть, что представленные выше пути антенатального инфицирования в значительной мере схематизированы, так как в реальной практике даже самая тщательная аутопсия умершего плода и гистологическое исследование последа констатирует чаще смешанный характер воспалительных поражений в системе “мать-плацента-околоплодная среда-плод”, а вирусно-бактериальный анализ выявляет сочетанный характер этиологических факторов со средним числом микробных ассоциаций 2,67, причем это число определяется, в основном, диагностически-

ми возможностями конкретной лаборатории. Врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью плода, выходят на второе место среди причин, вызывающих спонтанные выкидыши во втором триместре, хотя многие плоды с аналогичными аномалиями доживают до конца беременности.

Чаще всего в промежутке от 13 до 28-ой недели как причина смерти регистрируются анэнцефалия, двусторонняя агенезия почек, наиболее тяжелые пороки развития сердца (общий артериальный ствол, двухкамерное сердце), сросшиеся двойни и множественные пороки развития.

Среди других причин спонтанных выкидышей определенное значение имеют Rh-изоиммунизация плода, когда Rh-антитела (особенно при 2-3-ей беременности) проникают через плаценту в организм и на V-VII месяцах вызывают массивный гемолиз эритроцитов; это происходит позднее органогенеза, поэтому врожденные пороки развития у таких выкидышей, как правило, не выявляются.

Некоторые наследственные гемолитические болезни, в частности, большая талассемия (болезнь Кули) приводят к гибели плода на 16-26-ой неделях.

В заключение следует подчеркнуть, что патология беременности и плода во время второго триместра — наименее изученный раздел акушерства и перинатологии. Практика родовспоможения, ориентированная на решение конкретных вопросов именно к 22 нед. беременности — сроку разграничения выкидыша и родов, не имеет стандартов диагностики, лечения и способов прогнозирования исхода беременности и родов после осложнений второго триместра гестации.

#### **4.5 Морфофункциональные основы плацентарной недостаточности**

ПН — ключевая проблема акушерства, неонатологии, патологии ante- и перинатального периода, поскольку функциональная несостоятельность плаценты приводит к угрозе прерывания беременности, отставанию роста и развития плода, либо к его гибели. До сих пор существуют различные толкования ПН среди акушеров и патологоанатомов, обусловленные, главным образом, тем, что клиницисты оценивают дисфункцию плаценты в матке, то есть в рамках функциональной системы “мать-плацента-плод”, а морфологи — только макро- и микроструктуру родившейся или удаленной оперативно плаценты.

Так, по мнению Г.М.Савельевой и др. (1991), ПН — это клинический синдром, отражающий патологическое состояние материнской (маточно-плацентарной) и плодной (плацентарно-плодной) частей плаценты, приводящее к замедлению развития и роста плода. Специально подчеркивается нежелательность отождествления ПН с теми морфологическими изменениями в плаценте, которые наблюдаются при осложненном течении беременности и экстрагенитальных заболеваниях, то есть без учета компенсаторно-приспособительных реакций в функциональной системе “мать-плацента-плод”.

Действительно, патоморфолог изучает плаценту (послед) умершего плода, новорожденного, либо живорожденного при минимальном объеме информации о состоянии матери или ребенка, вернее в том скромном объеме, который ему представит акушер. Но подобная ситуация уходит в прошлое, так как во многих регионах России сложились более тесные рабочие взаимоотношения акушеров и детских патологоанатомов при анализе ПН.

Во-первых, разработаны и используются детальные направления на гистологическое исследование последа, где фиксируются все необходимые сведения о течении беременности, экстрагенитальных заболеваний, масса плода и новорожденного, включая оценку по шкале Апгар, ультразвуковую характеристику плаценты по степеням ее зрелости и т.д. Иными словами, патоморфолог располагает основными сведениями, характеризующими состояние материнского организма, особенности родов и плода или новорожденного.

Во-вторых, в последнее десятилетие резко возросли наши знания о нормальной структуре и основных патологических процессах в последе. Поскольку плацента — это своеобразный паспорт плода и новорожденного, где отражены основные этапы развития функциональной системы “мать-плацента-плод”, то квалифицированный патоморфолог, исследуя послед, особенно в комплексе с биопсией плацентарного ложа матки, может с достаточной объективностью охарактеризовать ПН, детализировать ее формы и стадии, оценить ее реальный вклад в причины мертворождения, а также составить прогноз на ближайшие дни и даже месяцы жизни ребенка.

Милованов А.П., (1995-1999) предложил определение ПН: *это острый или хронический клинико-морфологический симптомокомплекс, возникший как результат сочетанной реакции плаценты и плода на различные состояния материнского организма. Он диагностируется вначале по клиническим критериям (гормо-*

нальные сдвиги, данные УЗИ, доплерометрии и т.д.), корректируется соответствующим лечением и проверяется последующим морфологическим анализом родившейся или оперативно удаленной плаценты в каждом конкретном случае.

Другими словами, неотложной задачей сегодняшнего дня является сближение взглядов на ПН акушера и патоморфолога с учетом того, что квалифицированный патоморфолог может выявить ранние нарушения плацентации, созревания ворсинчатого дерева, оценить объем патологических процессов и, одновременно, степень компенсаторных реакций, то есть, не только подтвердить клинически выявленную ПН, но и оценить эффективность или отсутствие должного эффекта проведенного лечения.

Клинически целесообразна терминология и классификация, предложенная нами в 1983 году и нашедшая свое отражение в патенте на изобретение "Способ диагностики плацентарной недостаточности", в котором впервые была предложена диагностика ПН с учетом фаз компенсации, а именно: "Плацентарная недостаточность – поликаузальный синдром, возникающий как результат сочетанной реакции плода и плаценты на различные изменения в материнском организме (Н.Л. Гармашева, Н.Н. Константинова, 1979; Милованов А.П., 1999), характеризующийся нарушением молекулярных, клеточных, тканевых и органных адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы (Калашникова Е.П., 1981; Радзинский В.Е., 1983, 1985) и реализующийся в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах (Радзинский В.Е., 1983, 2001).

Определение стадии компенсации/декомпенсации стало возможным без прежних трудоемких гормональных, биохимических, морфологических методов исследования. Наши данные о ключевых механизмах метаболизма, рибосомального биосинтеза белка в ткани плаценты (1983-1989) нашли свое продолжение в определении ТБГ и ПАМГ (1991-2002), а возможность доплерометрического определения фазы компенсации ПН (Стрижаков А.Н., 1995; Демидов Б.С., 1999) позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору метода лечения и сроку родоразрешения.

Принято выделять острую, подострую и хроническую формы ПН.

Первые две характерны для III триместра и будут рассмотрены в соответствующей главе.

**Хроническая ПН** представляет собой длительное (месяцы) нарушение функции плаценты, нередко с компенсаторным приростом ее массы, патологической незрелостью ворсин, очаговым или

диффузным склерозом их стромы, кровоизлияниями и обширными инфарктами. В зависимости от объема поражения развивается внутриутробная гипотрофия или наступает гибель плода. Хроническая ПН подразделяется на три клинико-морфологические формы, которые отличаются друг от друга патогенетическими механизмами (Милованов А.П., 1999), и существует в трех фазах (В.Е.Радзинский, 1985; 2002):

- 1) преимущественно маточно-плацентарная хроническая ПН;
- 2) изолированная плацентарная форма хронической ПН;
- 3) преимущественно фетоплацентарная форма хронической ПН.

По выраженности они подразделяются на три степени/фазы:

— 1 степень (минимальный объем изменений, или компенсированная фаза);

— 2 степень (средний объем поражения, или субкомпенсированная фаза);

— 3 степень (максимальный объем поражения, или декомпенсированная фаза). Для оценки плацент при мертворождениях используется 4 степень (абсолютная форма).

**Маточно-плацентарная форма** диагностируется в клинике с помощью доплерометрии МА на той стороне, где преимущественно расположена плацента *in vivo*. По СДО (отношение высоты максимальной систолической волны к диастолической волне) диагностируется повышение сопротивления кровотока только в МА. Если у таких женщин во время кесарева сечения осуществляется биопсия из центра плацентарного ложа матки, то гистологически выявляются структурные эквиваленты повышения сопротивления кровотока в маточно-плацентарных артериях. Наиболее типична ситуация, когда при наличии полной гестационной перестройки эндометриальных сегментов (широкий просвет, полное замещением фибриноидом всех элементов стенок) в проксимальных или миометриальных сегментах выявляется лишь частичная перестройка (относительно узкий просвет, очаговое сохранение мышечного или эластического компонентов стенок), либо полное ее отсутствие, что обусловлено недостаточностью 2-ой волны цитотрофобластической инвазии (16–18-ая недели гестации).

Отсутствие гестационной перестройки миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий приводит к постепенной редукции кровотока из устьев этих артерий в межворсинчатое пространство, либо создает лимит маточно-плацентарного кровотока, ограничивая тем самым рост плаценты и степень ее диффузионной

способности. Характерной оказалась выраженная диссоциация дефицита массы новорожденных (в среднем 25,5%) и лишь относительного снижения масс их плацент (на 10,6% меньше контрольных значений). Строение ворсинчатого дерева в общем соответствовало ГС (72,7%), либо — патологической незрелости — преобладанию промежуточных дифференцированных ворсин (20,2%) или диссоциированному развитию котиледонов (9,1%).

Наиболее яркими гистологическими признаками этой формы хронической ПН оказались крупные, разной давности ишемические инфаркты, которые гистологически выглядели как тотальные некрозы групп ворсин с окружающими кровоизлияниями в межворсинчатом пространстве.

Одновременно тяжелые реологические сдвиги возникают и вне зон инфарктов; они причинно связаны с ультраструктурной патологией микроворсинок синцитиотрофобласта — основного места регуляции гемостаза.

В целом, патогенез маточно-плацентарной формы, составляющей 35,4% всех случаев хронической ПН, отражает прогрессирующую облитерационную патологию бывших СА эндометрия и миометриальных фрагментов РА в области плацентарного ложа матки, обусловленную недостаточностью 2-ой волны цитотрофобластической инвазии. В дальнейшем, возникает местная гипоксия в межворсинчатом пространстве > локальные некрозы групп ворсин > гибель микроворсинок эпителиального покрова соседних ворсин > нарушение гемостаза > тромбозы > хроническая ПН.

В этой связи становится очевидной целенаправленная лекарственная терапия данной формы хронической ПН, с помощью препаратов, расширяющих просветы РА в тех сегментах, которые сохранили иннервационный аппарат и мышечную оболочку, а также использованием тромболитиков длительного действия (гепарин, малые дозы ацетилсалициловой кислоты). Возникает также проблема поиска лекарственного воздействия на активизацию или продление 2-ой волны инвазии цитотрофобласта в материнско-плацентарной области.

Важный вывод: лечение маточно-плацентарной формы хронической ПН следует начинать как можно раньше — с 14–16 недели гестации, т.е. в самом начале 2-ой волны цитотрофобластической инвазии, чтобы способствовать ее активизации и адекватному приросту объема маточно-плацентарного кровотока.

Традиционные временные подходы лечения хронической ПН с того момента, когда выявляется гипотрофия плода (чаще всего в 3-ем триместре), нельзя признать патогенетическими, по-

сколькx по окончании миграции цитотрофобласта в РА трудно рассчитывать на их гестационную перестройку.

**Плацентарная форма хронической ПН** характеризуется преимущественным, рано возникающим поражением ворсинчатого дерева, поскольку в микропрепаратах диагностируются наиболее тяжелые варианты патологической незрелости плацентарной ткани: в 42,8% — преобладание промежуточных незрелых ворсин, в 14,3% — промежуточных дифференцированных ворсин, и в 42,8% — хаотичных склерозированных ворсин, что в целом свидетельствует о значительном отставании развития ворсинчатого дерева на 6–10 недель по сравнению с нормальными темпами гестации.

Общим признаком для плацентарной формы хронической ПН является выраженное снижение массы плода (–33,2%) и синхронный, значительный дефицит массы плаценты (–43,7%), который объясняется нарушением соотношения объема капиллярного русла и стромы в незрелых ворсинах. В хаотично ветвящихся, склерозированных ворсинах превалировали активные фибробласты и множественные коллагеновые волокна, сдавливающие извне немногочисленные капилляры. При электронно-микроскопическом изучении ворсин выявлено, что во всех вариантах патологической незрелости плацентарной ткани, но особенно при хаотичных склерозированных ворсинах происходит резкое утолщение плацентарного барьера за счет накопления в составе базального слоя полей коллагеновых волокон и отростков фибробластов. Эти изменения регистрировались практически во всех биоптатах плацентарной ткани, т.е. имели распространенный характер в малых по массе плацентах.

Артерии пуповины имели расширенный просвет, что сопровождалось эктазией артерий в составе хориальной пластинки и опорных ворсин. Этот феномен объясняется уменьшением суммарного объема капиллярного русла ворсинчатого дерева, т.е. расширением артериального сегмента перед редуцированным капиллярным сегментом плацентарно-плодного кровообращения при соответствующем расширении венозной его части. В биоптатах плацентарного ложа матки отмечены либо нормальные гестационные изменения (68,5%), либо отсутствие таковых (28,5%) в маточно-плацентарных артериях; изредка выявлялся гиперпластический артериосклероз (3%) с частичным сохранением просвета сосудов.

Таким образом, изолированная плацентарная форма хронической ПН, которая морфологически диагностируется в 22,6% плацентарной дисфункции, отличается от первой более выражен-

ной гипоплазией плаценты вследствие ранней незрелости ворсин и превалирования склероза и редукции просветов плодных капилляров, а также утолщения плацентарного барьера. Результаты доплерометрии отражают, главным образом, относительную сохранность маточно-плацентарного кровотока и значительное повышение сопротивления в капиллярном русле плаценты.

Патогенез плацентарной формы хронической ПН складывается из незрелости и прогрессирующего склероза стромы мелких ворсин > редукции капиллярной их сети > местной гипоксии > утолщения плацентарного барьера > тяжелых нарушений диффузии > развития хронической ПН.

Быстрое вовлечение в патологический процесс плацентарного барьера объясняет преобладание тяжелых степеней гипотрофии плода и новорожденного и высокий уровень (40%) перинатальных потерь.

Из этого следует важный практический вывод: плацентарная форма хронической ПН малоперспективна для лекарственного ее лечения в течение последнего месяца беременности, так как значительные утолщения плацентарного барьера и редукция капиллярного русла ворсин обуславливают рано наступающие нарушения диффузионных свойств плаценты, в том числе и для лекарств, рассчитанных на стимуляцию обменных функций плода. Более целесообразной представляется другая тактика — ускоренное оперативное родоразрешение женщин на 32–36 неделях и последующее активное лечение гипотрофии новорожденного.

**Фетоплацентарная форма хронической ПН** отличается от предыдущих тем, что для нее более свойственно сочетание относительной гипотрофии плода (масса — минус 18%) и явной тенденции к гиперплазии плаценты; так, в половине наблюдений отмечено превышение ее массы на 15–20%, а в другой — соответствие гестационной норме, что объясняется главным образом полнокровием венозных сосудов ворсин. Гистологически выявлены иные соотношения вариантов незрелости плацентарной ткани: в 38,5% ворсинчатое дерево было зрелым, в 23% диагностирован вариант промежуточных дифференцированных ворсин, в 30,7% — вариант хаотичных склерозированных ворсин, но с выраженными компенсаторными реакциями, и в 7,3% — диссоциированное развитие котиленонов.

Основной гистологический маркер фетоплацентарной формы ПН — это тенденция к сужению просвета и гипертрофии меди в артериях и артериолах хориальной пластинки и опорных ворсин при наличии обычного объема капиллярного русла и, напротив, эк-



тазии сопровождающих венул и вен. В бассейнах облитерированных артериол часто выявляются так называемые псевдоинфаркты или группы ворсин, замурованных фибриноидом. Нет сомнений в том, что подобные ворсины выключаются из межворсинчатого кровотока и представляют собой патологическую реакцию.

В пуповине преобладали артерии с щелевидным просветом и гипертрофией внутреннего, продольного слоя гладких мышц. Для вены пуповины более характерна эктазия просвета, нередко с тромбами. При исследовании биоптатов плацентарного ложа выявлены нормальные гестационные изменения, либо их частичное отсутствие в маточно-плацентарных артериях.

Таким образом, основным признаком фетоплацентарной формы хронической ПН являются доминирующие нарушения кровотока в артериях пуповины, хориальной пластинки и опорных ворсин, что отмечается в 41,9% всех случаев плацентарной дисфункции.

Возникает другая патологическая “цепь событий”: местные вазоконстрикторные факторы > сужение просвета пупочных артерий > облитерационная ангиопатия опорных ворсин > уменьшение объема капиллярной крови > депонирование крови в венах > гипоксия > формирование “псевдоинфарктов” > хроническая ПН.

Из этого следует важный практический вывод: лекарственное воздействие весьма перспективно, если оно будет направлено против ангиоспазма на уровне артерий пуповины и опорных ворсин и против тромбообразования в венозном звене плацентарно-плодного кровообращения. Начинать подобное лечение следует рано, в течение II триместра беременности, то есть до того, как сформируется гипертрофия мышечной оболочки артерий пуповины и плаценты.

В заключение этого раздела следует подчеркнуть, что выделенные выше морфологические формы хронической ПН в родившейся плаценте имеют свои клинико-функциональные эквиваленты во II и особенно в III триместрах беременности, которые лишь начинают исследовать акушеры. Если в ближайшие годы удастся выделить клинико-функциональные, эхографические и доплерометрические признаки маточно-плацентарной, преимущественно плацентарной и фетоплацентарной форм хронической ПН в акушерской практике, то кроме общего, посиндромного лечения плацентарной дисфункции (аналога “бомбометания по площадям”), появятся реальные возможности выработки целенаправленной акушерской тактики лечения выделенных выше патогенетических вариантов хронической ПН (“точечные удары”).

В этой связи, весьма перспективны разработки лечебных мероприятий через околоплодное пространство, минуя “труднопроходимый” плацентарный барьер, либо посредством кордоцентеза под контролем УЗИ с введением в кровотоки плода лекарственных препаратов, действующих на конкретные звенья патогенеза хронической ПН (“сверхточное оружие”).

#### 4.6 Маточно-плацентарно-плодовая гемодинамика во втором триместре беременности

На протяжении всей беременности непрерывно происходят процессы адаптации ФПК и МПК к меняющимся условиям внешней среды. Плацента, как основной орган жизнеобеспечения плода, обладает широким спектром механизмов ауторегуляции, среди которых ведущую роль играют разнообразные гемодинамические реакции.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в изучении плацентарного кровотока, профилактика ПН остается малоэффективной. Прежде всего, это связано с запоздалой диагностикой и отсутствием достоверных критериев адекватности проводимого лечения. В то же время необходимо четко дифференцировать компенсаторно-приспособительные реакции ФПС и ПН. Граница между этими двумя состояниями представляется сегодня весьма размытой, в первую очередь, в связи с отсутствием четких критериев для постановки диагноза ПН в соответствии с МКБ X (752.2).

К началу второго триместра заканчивается первая волна интравазальной трофобластической инвазии. В период второй волны инвазии трофобласта, заканчивающейся к 20 неделям беременности, происходит кардинальная перестройка СА, направленная на поддержание адекватного обмена между организмом матери и плода, осуществления так называемого “геотрофного питания плода” (Even-Ram S. et al., 1998; Caniggia I. et al., 1997). В этот период важную роль играет доплерометрическая оценка МПК.

Для изучения характера кровотока в сосудах пуповины, плаценты, мозговых сосудах плода при нормальном и осложненном течении беременности нами проведено комплексное динамическое обследование 346 женщин. Все женщины были разделены на две группы: с неосложненным течением беременности — 94 (контрольная группа), и патологическим течением беременности — 252 (основная группа). Нарушение плацентарного кровотока сопровождается большинством патологических процессов, происходящих во время беременности. Гемодинамические изменения в этом про-

визорном органе возникают не только при гестозах, тяжелой экстрагенитальной патологии, но и при угрозе прерывания беременности и даже при простудных заболеваниях и эмоциональных стрессах. В связи с этим мы включили в основную группу женщин с различными формами гестозов, экстрагенитальной патологией. В особую подгруппу были выделены беременные, перенесшие простудные заболевания, большинство из которых не имели выраженных клинических признаков патологии ФПС.

Структурность плаценты достоверно не отличалась от контрольной группы в подгруппах с анемией, пиелонефритом, гипертонической болезнью и угрозой преждевременных родов. В подгруппах с угрозой прерывания беременности во втором триместре беременности, всеми формами гестозов и с ОРВИ статистически достоверно отмечено преждевременное созревание плаценты.

При доплерометрии регистрация кровотока в МА была возможна у всех пациенток на протяжении второго триместра беременности. Во втором триместре кровотоков в МА был магистрального типа с хорошо выраженной систолической волной. Во всех случаях присутствовал диастолический кровоток. Нулевые и отрицательные значения диастолического кровотока зарегистрированы не были. В сроки 13–22 недели у большинства пациенток регистрировалась протодиастолическая инцизура. ИР МА на протяжении второго триместра прогрессивно снижался от  $0,56 \pm 0,16$  в 12 недель до  $0,42 \pm 0,13$  в 24 недели гестации. К 24 неделям у 79 беременных (84%) протодиастолическая инцизура не регистрировалась (рис 4.6, табл. 15).

Таким образом, за второй триместр падение сопротивления составило в среднем 0,14. Уменьшение периферического сосудистого сопротивления на протяжении второго триместра на 25% отражает процесс преобразования миометриальных сегментов СА,

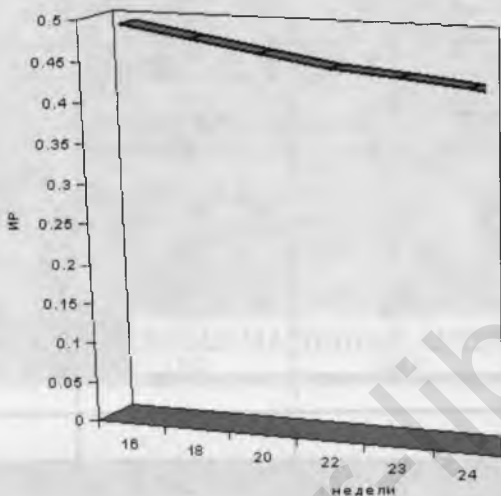
Таблица 15

ИР в МА у беременных контрольной группы

ГС, нед.	ИР в МА	
	М ср.*	СО**
14	0,523	0,157
16	0,494	0,167
18	0,48	0,116
20	0,466	0,148
22	0,452	0,124
24	0,438	0,135

\* М среднее; \*\* Стандартное отклонение

обусловленный второй волной интравазальной трофобластической инвазии. Вторая волна инвазии трофобласта в большинстве случаев заканчивается к 20–21 недели беременности.



**Рис. 4.6** ИР в МА во втором триместре при неосложненной беременности

Таким образом, особое значение приобретает исследование кровотока во втором триместре, так как именно в этот период наиболее опасно повреждающее воздействие на сосудистую систему, способное вызвать в дальнейшем возникновение ПН.

Изменения кровотока в МА у беременных основной группы в нашем исследовании достоверно не отличались от контрольной группы. Это подтверждает мнение о первичности МПК у данного контингента беременных (Talbert D.G., 1995; Coppens M. et al., 1996; Kos M. et al., 1997).

В подгруппе со средним и тяжелым течением гестоза выявлено достоверное отличие ПИ МА по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.01$ ).

У 4 беременных во втором триместре регистрировался ретроградный компонент диастолического кровотока в одной из МА. У этих женщин зарегистрировано наиболее длительное и тяжелое течение гестоза. Среднее повышение сопротивления в МА у беременных данной подгруппы составило 31,7% по сравнению с кон-

Таблица 16

ПИ в МА у беременных контрольной и основной групп

Группы беременных	ПИ		
	М*	СО**	р
<b>Контрольная (n=94)</b>			
	0,69	0,09	
<b>Основная (n=252)</b>			
<b>Осложнения беременности:</b>			
гестоз легкой степени	0,71	0,08	p>0,05
гестоз средней и тяжелой степени	0,91	0,12	p<0,01
угроза прерывания во II триместре	0,74	0,08	p>0,05
угроза преждевременных родов	0,66	0,11	p>0,05
<b>Экстрагенитальные заболевания:</b>			
гипертоническая болезнь	0,86	0,13	p<0,05
пиелонефрит	0,67	0,04	p>0,05

\* М среднее; \*\* Стандартное отклонение

трольной группой (рис. 4.7). Достоверных отличий между возрастными группами выявлено не было. В то же время при одинаковых показателях периферического сопротивления в МА в возрастных подгруппах более 30 лет отмечено более тяжелое течение гестоза. В этих подгруппах проводилась более интенсивная медикаментозная терапия.

Нарушение формирования кровотока в межворсинчатых пространствах, отражающееся на гемодинамических показателях МА, четко ассоциировано с тяжелой патологией беременности. В то же время отсутствие корреляции параметров гемостазиограммы и доплерометрии указывает на значительные компенсаторные возможности МПК даже в период второй волны инвазии трофобласта. На основании полученных результатов можно сделать заключение о низкой информативности исследования МА матки во втором триместре беременности при отсутствии тяжелой патологии. Отсутствие прогностической ценности доплерометрии МА для легких форм гестозов, угрозы прерывания беременности и большинства экстрагенитальных патологий не вызывает сомнений. В связи с этим некоторые авторы указывают на необходимость исследования кровотока в СА, применение плацентарных и внутриплацентарных



Рис. 4.7 Высокое сопротивление в маточных артериях без латерализации.

коэффициентов, т.е. соотношение показателей маточно-плацентарной и фето-плацентарной гемодинамики (Игнатко И.В., 1996, Милованов А.П., 1999). Оценка кровотока в СА и межворсинчатых пространствах представляет значительные трудности на протяже-

нии второго триместра беременности. Уже при первой волне инвазии трофобласта происходит дегенерация гладко-мышечного слоя эндометриальных сегментов СА с замещением их стенок клетками трофобласта и нешироким слоем фибриноида, вследствие чего просвет этих сосудов значительно расширяется, а сами они утрачивают чувствительность к воздействию нейрогенных прессорных факторов (Стрижаков А.Н. и соавт., 1991). В дальнейшем, со вскрытием закупоренных трофобластическими пробками устьев СА, располагающихся на уровне центральных отделов сформировавшихся котиледонов плаценты, которое происходит после 12 недели беременности, ближе к концу 1 триместра, материнская кровь устремляется из РА в межворсинчатое пространство и начинает омывать поверхность хориальных ворсинок (Стрижаков А.Н. и соавт., 1996; Jauniaux E. et al., 1992). Кровоток в межворсинчатом пространстве характеризуется выраженной турбулентностью, высокой скоростью, что делает практически невозможной его оценку при помощи угол-зависимых и угол-независимых доплерометрических показателей.

Важным представляется соотношение показателей кровотока правой и левой МА. Если в контрольной группе разница периферического сопротивления не превышала 30%, то в основной группе достоверно чаще отмечена выраженная латерализация кровотока (рис. 4.8).

У 27% беременных с легкой формой гестоза разница ПИ в МА превышала 40%. У 11% в одной из артерий регистрировалась протодиастолическая инцизура (рис. 4.9).

В подгруппе беременных со средним и тяжелым течением гестоза удалось выявить две основные формы повышения ПИ в МА: симметричную и асимметричную. Более тяжелое течение беременности отмечено в подгруппе с симметричным повышением периферического сосудистого сопротивления, что может быть объяснено снижением компенсаторных возможностей маточного кровотока.

При динамическом мониторинговании кровотока отмечено, что на начальном этапе повышение сопротивления выражается появлением протодиастолической инцизуры в одной или обеих МА, при сохранении ПИ в пределах нормы для данного срока беременности. В дальнейшем наблюдается повышение ПИ МА, сопровождающееся нарастанием клинических признаков гестоза.

В подгруппе женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре достоверно чаще встречалась выраженная латерализация кровотока (рис. 4.10). Разница ПИ между МА более 40% отмечена у 9 (19%) пациенток. Протодиастолическая инцизу-

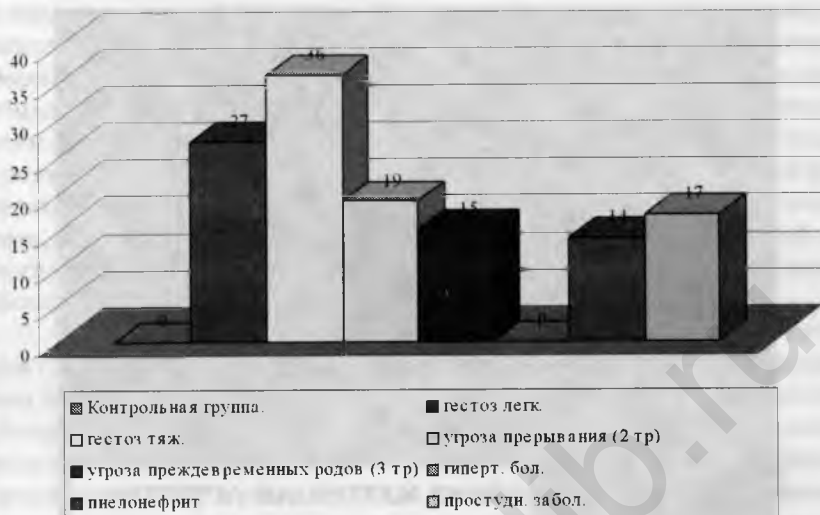


Рис. 4.8 Частота латерализации кровотока (> 40%) в МА у обследованных женщин.

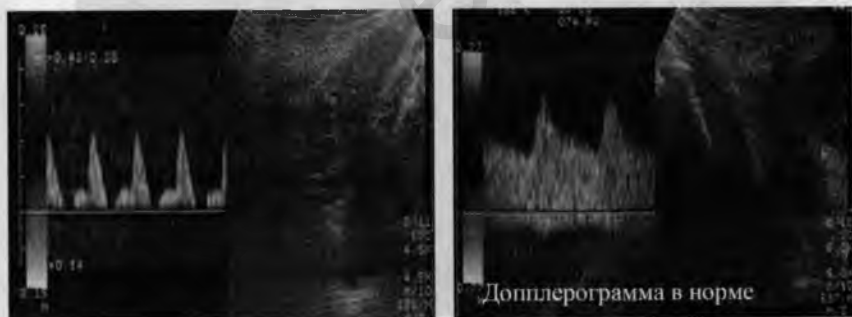


Рис. 4.9 Кровоток в МА.

ра в конце второго триместра в одной из МА зарегистрирована у 52% беременных, однако достоверных отличий от контрольной группы по этому показателю получено не было.

В подгруппе беременных с угрозой преждевременных родов отмечено наличие диастолического компонента кровотока. Динамика падения периферического сопротивления в бассейне кровоснабжения МА не отличалась от группы с нормальным течением беременности.





Рис. 4.10 Выраженная латерализация кровотока в МА.

В подгруппах с экстрагенитальной патологией, осложнившей течение беременности, кровотоков в МА в целом не отличался от показателей контрольной группы.

Некоторое повышение сопротивления отмечено в подгруппе с гипертонической болезнью. Однако характер повышения сопротивления был иной, нежели в подгруппе со средними и тяжелыми формами гестозов. Повышение сопротивления не сопровождалось появлением протодиастолической инцизуры. Рост ПИ был обусловлен увеличением пиковых систолических скоростей кровотока. Среднее значение ПИ в подгруппе женщин с гипертонической болезнью составило во втором триместре  $0,86 \pm 0,13$ . Следует отметить, что разница значений ПИ правой и левой МА ни у одной из пациенток не превысила 30%, даже при выраженном увеличении абсолютных величин ПИ.

Полученные результаты совпадают с данными других авторов (Орлов А.В., 1999). Раннее выявление изменений формирования МПК при тяжелой патологии беременности, высокая частота обнаружения различий кровотока в правой и левой МА, указывает на существование изменений в этих сосудах еще вне беременности, проявляющихся в самые ранние сроки гестации. Однако значительные компенсаторные возможности МПК позволяют ему оставаться практически неизменным при большинстве экстрагенитальных заболеваний. Даже выраженные нарушения свертывающей системы крови не приводят к повышению периферического сосудистого сопротивления в МА.

Система гемостаза, возникающая вместе с системой кровообращения на самых ранних стадиях онтогенетического развития, вовлечена в большинство патофизиологических реакций организма. Ее активация при физиологическом течении беременности во многом определяет более раннее реагирование на факторы внешней среды по сравнению с другими системами организма (Демидова Е.М., 1993). Активация системы гемостаза приводит к развитию локальных микротромбозов и инфарктов плаценты.

Тем самым нарушается нормальный обмен между организмом матери и плода, что в конечном итоге выражается в угрозе прерывания беременности, развитии ЗРП, ПН, признаков страдания плода и приводит к росту перинатальной заболеваемости и смертности. Результаты проведенного исследования указывают на активацию свертывающей системы даже у пациенток контрольной группы. Так, гиперкоагуляция в контрольной группе была выявлена во втором триместре беременности у 8,24%, а гиперагрегация — у 4,71%.

Исследование показателей гемостазиограммы на протяжении второго триместра беременности позволило выявить достоверные отличия между основной и контрольной группами.

На протяжении второго триместра гиперагрегация у беременных с легкими формами гестозов во втором триместре беременности была зарегистрирована у 14% женщин. При среднем и тяжелом течении гестоза гиперагрегация во втором триместре выявлена у 66,7%. Следует подчеркнуть, что именно в этой подгруппе агрегационная активность тромбоцитов была наивысшей среди всех подгрупп, вошедших в опытную группу.

В подгруппе женщин с угрозой прерывания беременности на протяжении второго триместра беременности гиперагрегация определена у 30,43%, что почти в 10 раз чаще, чем в контрольной группе.

При гипертонической болезни гиперагрегация зарегистрирована у 33% беременных во втором триместре. В подгруппах беременных с пиелонефритом и анемией не удалось зарегистрировать достоверных отличий от контрольной группы. Тот факт, что во втором триместре в подгруппе женщин с пиелонефритом гиперагрегация выявлена у 25%, объясняется малым числом наблюдений и не может считаться достоверным. Значительные отличия от контрольной группы были выявлены в подгруппе беременных, перенесших ОРВИ. Во втором триместре беременности гиперагрегация наблюдалась у 48,8% пациенток. В целом, во втором триместре в основной группе гиперагрегация была выявлена у 38,9% беременных, что в 8 раз чаще, чем в контрольной группе.

Содержание фибриногена в плазме крови женщин контрольной группы увеличивалось на протяжении второго и третьего триместров беременности. Средние показатели во втором триместре составили в среднем  $3,24 \pm 0,42$  г/л. (табл. 17).

В основной группе, по сравнению с контрольной группой, содержание фибриногена в среднем увеличилось на 37%. Наибольшая разница зарегистрирована в подгруппе со средним и тяжелым течением гестоза. Причем, у пациенток с ранним и длительным течением гестоза этот показатель был очень высоким. Отмечено значительное увеличение концентрации фибриногена в плазме крови беременных с гипертонической болезнью.

Регистрация кровотока в АП возможна уже с 5-6 недель беременности. В контрольной группе нам удалось провести измерение периферического сопротивления в этом сосуде у 100% женщин. Характер кровотока в АП наиболее ярко изменяется в начале второго триместра. Если до 13 недель у 91% женщин диастолический кровоток зарегистрировать не удалось, то после 14 недель у всех беременных кровотоков в АП имел выраженный диастолический компонент. Отсутствие диастолического компонента кровото-

Таблица 17

Содержание фибриногена в плазме крови во II триместре беременности (г/л).

Группы беременных	Фибриноген, г/л		p
	M*	CO**	
<b>Контрольная (n=94)</b>			
	3,24	0,42	
<b>Основная (n=252)</b>			
<b>Осложнения беременности:</b>			
гестоз легкой степени	3,66	0,58	>0,05
гестоз средней и тяжелой степени	5,37	0,76	<0,01
угроза прерывания во II триместре	4,74	0,62	<0,05
<b>Экстрагенитальные заболевания:</b>			
гипертоническая болезнь	5,12	0,36	<0,01
пиелонефрит	4,19	0,45	<0,05
анемия	3,29	0,42	>0,05
ОРВИ	4,53	0,68	<0,01
Основная группа (всего)	4,45	0,61	<0,01
* M среднее; ** Стандартное отклонение.			

ка до 14 недель беременности отражает высокую сосудистую резистентность плацентарного русла. Несмотря на высокое периферическое сопротивление плацентарного кровотока, ни у одной из беременных контрольной группы нам не удалось зарегистрировать ретроградный поток в АП.

Кровоток в АП характеризуется высоким периферическим сопротивлением на протяжении всего второго триместра. По мере роста плода и плаценты растет линейная скорость кровотока, причем, как систолического, так и диастолического. В 14 недель средние значения ПИ в АП составили  $1,85 \pm 0,42$ , к 20 неделям беременности периферическое сопротивление снижалось до  $1,52 \pm 0,50$ . В 24 недели, т.е. в конце второго триместра значение ПИ в АП составляло, в среднем,  $1,33 \pm 0,21$  (рис. 4.11).

Таким образом, за второй триместр происходит уменьшение общего периферического сопротивления плаценты почти на 30%. Обращает на себя внимание тот факт, что во втором триместре, даже в контрольной группе, были велики индивидуальные колебания значений ПИ в АП, они составили до 25% от средних зна-

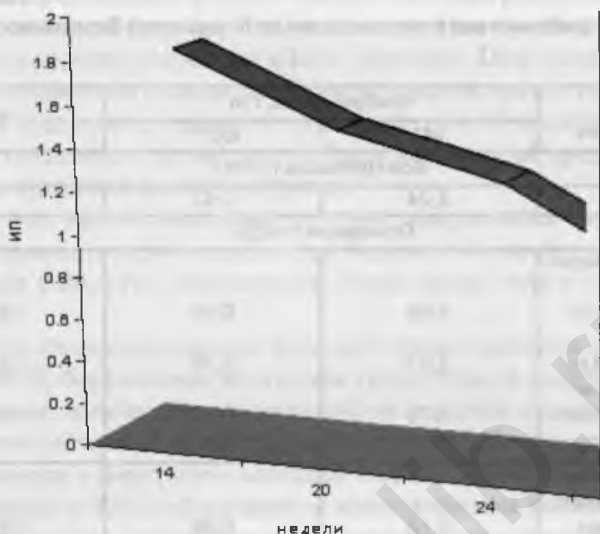


Рис. 4.11 ПИ в АП у беременных контрольной группы во втором триместре беременности.

чений. Это подтверждает общепринятое мнение о том, что непосредственное измерение ПИ в АП не может быть достоверным диагностическим тестом в первой половине гестации.

Исследование кровотока в АП во втором триместре беременности не позволило выявить достоверного отличия от контрольной группы ни в одной из подгрупп (рис. 4.12).

У одной из женщин с тяжелым течением беременности было отмечено отсутствие диастолического компонента кровотока в АП вплоть до 24 недель.

Индивидуальные колебания показателей ПИ в основной группе на протяжении второго триместра составили до 60% (табл. 18). Результаты доплерометрического исследования ФПС позволили установить, что исследование периферического сопротивления в АП на протяжении второго триместра беременности является неинформативным. Это мнение разделяет большинство авторов (Van Dorsten J.P. et al., 1998; Brackley K.J. et al., 1998; Yaron Y. et al., 1997; Zimmermann P. et al., 1997). Большая вариабельность индивидуальных показателей ПИ (в контрольной группе различие значений достигало 25%, а в основной — 60%) не позволяет правильно оценить характер гемодинамических изменений в плаценте. Периферическое сосудистое сопротивление в АП характеризует



Рис. 4.12 Кровоток в АП во втором триместре беременности у пациентки основной группы.

Таблица 18

ПИ в АП во втором триместре беременности.

Группы беременных	ПИ		р
	М*	СО**	
<b>Контрольная (n=94)</b>			
	1,56	0,51	
<b>Основная (n=252)</b>			
<b>Осложнения беременности:</b>			
гестоз легкой степени	1,54	0,63	>0,05
гестоз средней и тяжелой степени	1,72	0,79	>0,05
угроза прерывания во II триместре	1,58	0,49	>0,05
<b>Экстрагенитальные заболевания:</b>			
гипертоническая болезнь	1,57	0,42	>0,05
пиелонефрит	1,68	0,66	>0,05
анемия	1,57	0,53	>0,05
ОРВИ	1,41	0,63	>0,05
Основная группа (всего)	1,57	0,59	>0,05

\* М среднее; \*\* Стандартное отклонение

кровоток в плаценте в целом. Высокая вариабельность значений периферического сосудистого сопротивления в АП объясняется различной степенью выраженности компенсаторных реакций со стороны плаценты.

Повышение ПИ АП при различной патологии беременности связано с закупоркой артериол ворсин (Fon-Jon Hsieh, 1991). На фоне тромбоза плацентарных сосудов происходит компенсаторный рост и увеличение количества терминальных ворсин, повышается образование синцитиальных узелков, возникает ангиоматоз стромы терминальных ворсин. Все эти процессы направлены на поддержание нормального обмена между беременной и плодом. Дополнительной компенсаторной реакцией со стороны плаценты является открытие артерио-венозных шунтов, различных анастомозов и сброс крови в обход пораженных ворсин (рис.4.13).



Рис. 4.13 Анастомоз между АП, обнаруженный при цветовом доплеровском картировании.

Между АП еще до их вхождения в плаценту имеется анастомоз немногим меньшего калибра, чем сами артерии, в 2,5% случаев обнаруживаются две соединительные ветви (Степанова В.К., 1950).

Одной вене по оси ворсины сопутствуют несколько артериальных веточек, проходящих поверхностно и поочередно внедряющихся в отдельные ветви хориона. В некоторых областях

кровь проходит через артериовенозные шунты, минуя капилляры (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986). Внутри котиледонов имеются две капиллярные системы, анастомозирующие между собой: внутриворсинчатая и параваскулярная. Параваскулярная капиллярная сеть в основании долек связывает артериолы и венулы, а также образует сеть мелких анастомозов, связанных с внутриворсинчатой капиллярной сетью.

Артерио-венозные анастомозы и параваскулярная капиллярная сеть образуют своеобразную буферную систему, обеспечивающую нормальный внутриворсинчатый и плодово-плацентарный кровоток (Анастасьева В.Г., 1997). В результате активации компенсаторно-приспособительных реакций плацентарного кровообращения в течение длительного времени кровоток в АП сохраняется на нормальном уровне. Его параметры не вполне отражают характер изменений внутриплацентарной гемодинамики.

Исследование внутриплацентарного кровотока возможно с 10–11 недель беременности. В этом сроке при помощи цветового доплеровского картирования возможна визуализация магистральных артерий, проходящих под хориальной пластиной. Кровоток в артериях стволых ворсин возможно зарегистрировать начиная с 14–15 недель.

На протяжении первой половины второго триместра кровотока в плацентарных сосудах характеризуется отсутствием диастолического компонента. Диастолический кровоток удавалось зарегистрировать, начиная с 16 недели неосложненной беременности. Линейные скорости — максимальная систолическая — во внутриплацентарных сосудах значительно ниже, чем в АП. Характер изменения периферического сосудистого сопротивления в этих сосудах во многом совпадает с тем, как меняется кровоток в АП. Так, если в 14 недель ПИ сосудов, проходящих под хориальной пластиной (ПА1), составил в среднем  $1,15 \pm 0,21$ , то к концу второго триместра периферическое сопротивление в этих артериях снижается до  $1,03 \pm 0,12$  (22–23 недели).

Очевидно, что снижение периферического сопротивления в этих сосудах выражено в меньшей степени, чем в АП. Кровоток в артериях стволых ворсин в течение всей беременности характеризуется низким периферическим сопротивлением. Если в 14–15 недель зарегистрировать кровоток в этих сосудах удалось лишь у 60% беременных, и во всех случаях отсутствовал диастолический компонент, то, начиная с 16–17 недель, регистрация кровотока была возможна во всех наблюдениях. В 17 недель беременности у всех пациенток кровотока в артериях стволых ворсин (ПА2) характе-



ризовался наличием устойчивого диастолического потока. ПИ ПА2 составил в этом сроке  $1,0 \pm 0,08$ . Кровоток в терминальных ветвях АП возможно визуализировать и оценить, начиная с конца первого триместра. Кровоток в артериях, проходящих под хориальной пластиной, у пациенток основной группы характеризовался отсутствием диастолического компонента до 15–17 недель беременности.

Во второй половине второго триместра диастолический компонент удалось зарегистрировать практически у всех беременных (рис. 4.14).

Линейные скорости кровотока были значительно ниже, чем в артерии пуповины. Оценка абсолютных показателей линейных скоростей кровотока в этих сосудах не представляется возможной в связи с малым диаметром и извитостью хода. Кровоток в ПА1 характеризовался низким периферическим сопротивлением на протяжении второй половины второго триместра.

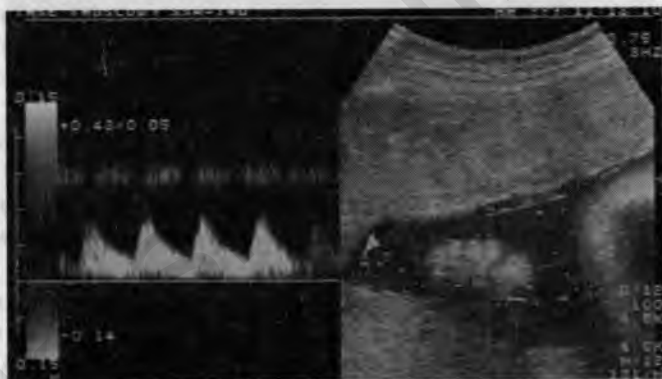


Рис. 4.14 Кровоток в артериях, проходящих под хориальной пластиной, во второй половине второго триместра.

Диастолический компонент кровотока в ПА1 у беременных основной группы характеризовался линейностью, отсутствием протодиастолической инцизуры и низкой вариабельностью. Среднее значение ПИ ПА1 во втором триместре в основной группе составило  $1,14 \pm 0,18$ . Достоверных отличий ПИ ПА1 не было выявлено как между основной и контрольной группами, так и между подгруппами. Следует отметить, что у 7 беременных с тяжелым течением гестоза и у 16 женщин, перенесших ОРВИ, диастолический

кровоток в ПА1 не удавалось зарегистрировать вплоть до 20 недели беременности. Кровоток в артериях стволовых ворсин (ПА2) характеризовался еще более низким периферическим сопротивлением и более низкой систолической скоростью. Диастолический кровоток удалось зарегистрировать у большинства беременных, начиная с 17 недель беременности.

Достоверной разницы показателей кровотока в ПА2 между основной и контрольной группами не было получено. Среднее значение ПИ ПА2 в конце второго триместра составило  $1,0 \pm 0,16$ .

Результаты проведенного нами исследования показывают, что значения ПИ в периферических ветвях АП — ПА1 и ПА2 не всегда коррелируют с изменениями в ФПС и показателями гемостаза. Достоверные отличия от контрольной группы удалось выявить для ПА1 в подгруппах с гестозом легкой степени, при угрозе преждевременных родов и при ОРВИ.

В целом показатели ПИ ПА1 в основной группе не имели достоверных отличий от беременных контрольной группы. ПИ ПА2 достоверно отличался от контрольной группы в подгруппах с пиелонефритом, анемией и ОРВИ. Такие же разнородные данные были получены и другими авторами (Salafia С.М. и соавт., 1997; Haberman S., Friedman Z.M., 1997; Lacin S. и соавт., 1996).

В связи с этим возникла необходимость объективизировать получаемые результаты для клинического прогнозирования течения беременности и диагностики нарушений функции плаценты.

Для оценки внутриплацентарной гемодинамики нами был рассчитан ряд коэффициентов, из которых наиболее информативным оказался КПС — коэффициент плацентарного сосудистого сопротивления.

Коэффициенты отражают характер падения сопротивления между магистральными сосудами и периферическими участками плацентарного сосудистого русла, и рассчитываются как отношение ПИ АП к ПИ ПА1 и отношение ПИ ПА1 к ПИ ПА2.

Расчет КПС был возможен у пациенток основной группы с 16 недель беременности, т.е. с момента регистрации устойчивого диастолического компонента кровотока в ПА1 и ПА2. При отсутствии диастолической составляющей во внутриплацентарных артериях и наличии диастолического потока в АП КПС оценивали, как менее 1 (табл.19).

Полученные нами результаты показали, что значения КПС достоверно отличались от контрольной группы во всех подгруппах основной группы и коррелировали с данными гемостазиологических исследований.

Таблица 19

Коэффициенты плацентарного сосудистого сопротивления во втором триместре беременности.

Группы беременных	КПС1>1		КПС1<1		КПС2>1		КПС2<1	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Контрольная (n=85)</b>								
	83	97,65	2	2,35	66	77,65	19	22,35
<b>Основная (n=90)</b>								
<b>Осложнения беременности</b>								
гестоз легкой степени	5	71,43	2	28,57	3	42,86	4	57,14
гестоз средней и тяжелой степени	2	33,33	4	66,67	5	83,33	1	16,67
угроза прерывания во втором триместре	17	73,91	6	26,09	14	60,87	9	39,13
Итого в группе с осложнениями беременности	24	66,67	12	33,33	22	61,11	14	38,89
<b>Экстрагенитальные заболевания:</b>								
гипертоническая болезнь	4	66,67	2	33,33	3	50,00	3	50,00
пиелонефрит	3	75,00	1	25,00	2	50,00	2	50,00
Анемия	3	100,0	0	0,00	1	33,33	2	66,67
ОРВИ	26	63,41	15	36,59	25	60,98	16	39,02
Итого в группе с экстрагенитальной патологией	36	66,67	18	33,33	31	57,41	23	42,59
<b>Основная группа (всего)</b>	<b>60</b>	<b>66,67</b>	<b>30</b>	<b>33,33</b>	<b>53</b>	<b>58,89</b>	<b>37</b>	<b>41,11</b>

При воздействии патологических факторов одной из первых реагирует система свертывания крови. На этом фоне в плаценте происходят микротромбозы, закупорка артериол ворсин.

Во втором триместре беременные с легкими формами гестозов достоверно чаще имели повышение свертываемости крови в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации, КПС2 < 1 во втором триместре беременности в этой подгруппе зарегистрирован у 57% женщин.

У беременных с угрозой прерывания во втором триместре КПС2 < 1 был выявлен у 39,13% беременных, при гестозах — у 16,6%, при экстрагенитальной патологии — у 51,8% женщин.

При гестозах, сердечно-сосудистых заболеваниях беременных, гипертонусе миометрия — угрозе прерывания беременности, нарушается циркуляция в межворсинчатых пространствах.

Это приводит к компенсаторному усилению пролиферации юных ворсин и избыточному развитию синцитиальных узелков, возникает гиперплазия эндотелия сосудов. Все это ведет к относительному повышению периферического сопротивления в ПА2 и КПС2 становится < 1.

На протяжении второго триместра неосложненной беременности, несмотря на высокую вариабельность абсолютных показателей периферического сопротивления в различных отделах фетоплацентарного сосудистого русла, КПС1 и КПС2 всегда остаются выше 1. Это соотношение характеризует уменьшение скорости кровотока, падение сопротивления от АП к артериям и артериолам котиледонов.

КПС 1 во втором триместре превышал 1 у 83 женщин (97,65%) и был менее 1 у 2 пациенток (2,35%). КПС 2 на протяжении второго триместра у большинства беременных контрольной группы (77,65%) превышал 1. У 19 женщин этот показатель составил 1 или менее. Различия КПС при проведении доплерометрии в различные сроки беременности (вплоть до 37 недель) также не были достоверными.

В подгруппе женщин с легкими формами гестозов во втором триместре беременности КПС1 менее 1 был зарегистрирован в 28,6% случаев. КПС2 менее 1 обнаружен у 57,1% беременных, что достоверно отличалось от результатов, полученных в контрольной группе,  $p < 0.05$ .

В подгруппе беременных со средним и тяжелым течением гестоза КПС1 во втором триместре был менее единицы у 66,7% пациенток. Выявлена достоверная разница этого показателя между контрольной группой и данной подгруппой. КПС2 менее единицы зарегистрирован во втором триместре у 16,7% беременных этой подгруппы, что практически не отличалось от контроля.

В подгруппе беременных с угрозой прерывания во втором триместре достоверно чаще, чем в контрольной группе, отмечалось увеличение КПС1 — в 26,1%.

При угрозе преждевременных родов было выявлено достоверное отличие КПС1 от контрольной группы. Частота снижения КПС1 у этой подгруппы превышала контрольную группу в 17,5 раза.

В подгруппе беременных с экстрагенитальной патологией КПС1 и КПС2 менее единицы достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались на протяжении второго триместра беременности.

Тем не менее следует отметить, что полученные результаты не позволили установить корреляционной зависимости патологических значений КПС2 и развития ЗРП. У пациенток с КПС2  $< 1$  не отмечено значительных отклонений в состоянии плода на основании кардиомониторных исследований. Это свидетельствует в пользу того, что изменение соотношения периферического сопротивле-

ния между плацентарными сосудами различного уровня позволяет зарегистрировать начальные стадии нарушений плацентарного кровотока, т.е. зафиксировать стадию функциональной компенсации.

Следующей фазой нарушения плацентарного кровотока является спазм прекапиллярных сфинктеров терминальных ворсин на фоне возникающего ацидоза. В результате этого происходит уменьшение кровенаполнения артерий ворсин и активация обходного шунтирования через сосуды параваскулярной сети, другие анастомозы между проксимальными отделами плацентарного сосудистого русла. При этом ПИ в ПА2 падает, а ПИ в ПА1 растет. Относительное увеличение ПИ ПА1 приводит к нормализации КПС2, но КПС1 значительно уменьшается.

Сопоставление данных доплерометрии и других методов исследования позволили установить высокую корреляцию между повышением периферического сопротивления в АП и возникновением ЗРП. Резкое повышение ПИ АП ассоциировалось с увеличением ПСП, появлением признаков внутриутробного страдания плода. При длительном сохранении высоких значений ПИ АП, более чем в 60% случаев наблюдался эффект централизации кровотока, сопровождавшийся снижением сопротивления в СМА плода. У большинства беременных со значительными нарушениями плацентарного кровотока отмечены явления нарушения свертывающей системы крови в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов. Соотношение показателей кровотока сосудов различного уровня и вычисление коэффициентов плацентарного сосудистого сопротивления позволило выявить взаимосвязь состояния свертывающей системы беременных и характера изменений внутриплацентарного кровотока (рис. 4.15). В подгруппе женщин с гестозами легкой степени КПС2 был меньше 1 во втором триместре у 57,1% пациенток, а КПС1 у 28,6%. Гиперкоагуляция в те же сроки беременности выявлена в этой подгруппе у 42,86%, а гиперагрегация — у 14,29%, что достоверно чаще, чем в контрольной группе. При этом кровоток в АП сохранялся в пределах нормы.

При угрозе прерывания беременности во втором триместре гиперкоагуляция была выявлена у 52,17% беременных, а гиперагрегация — у 30,43%. При этом значения КПС менее 1 составили для КПС1 — 26,09%, а для КПС2 — 39,13% (рис. 4.16).

Обращает на себя внимание связь нарушений свертывающей системы беременной с изменениями плацентарной гемодинамики, повышением в ряде случаев периферического сосудистого сопротивления в СМА плода и высокой частотой перинатальной па-

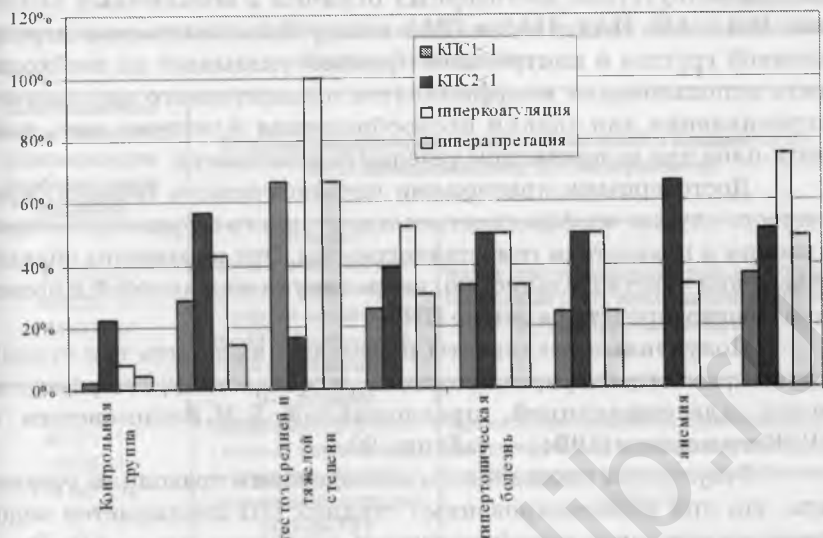


Рис. 4.15 Сопоставление коэффициентов плацентарного сосудистого сопротивления и показателей гемостазиограммы

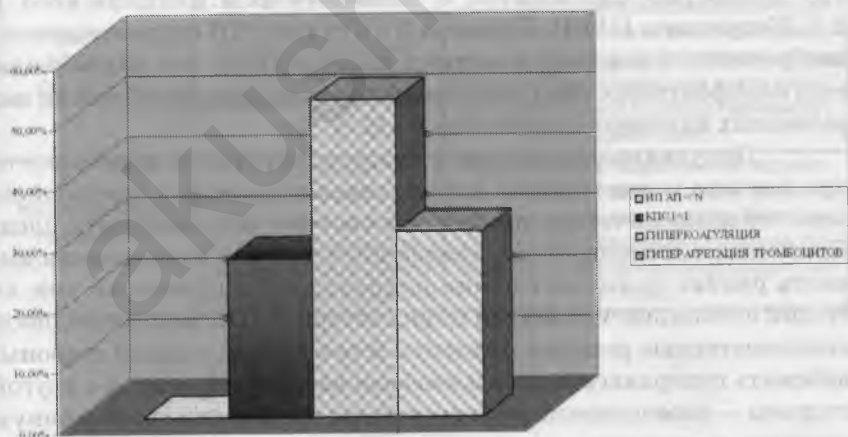


Рис. 4.16 Соотношение показателей кровотока в АП, коэффициентов плацентарного сосудистого сопротивления и гемостаза у пациенток с угрозой прерывания беременности во II триместре.

тологии. Отсутствие достоверных отличий в абсолютных значениях ПИ в АП, ПА1, ПА2 и СМА между большинством подгрупп основной группы и контрольной группой указывает на необходимость использования коэффициентов плацентарного сосудистого сопротивления для оценки кровообращения в системе мать-плацента-плод при осложненном течении беременности.

Достоверными критериями патологического течения беременности служат коэффициенты плацентарного сосудистого сопротивления и показатели гемостазиограммы. Эти параметры обладают высокой чувствительностью, коррелируют между собой и позволяют прогнозировать развитие ПН.

Полученные результаты позволяют выделить три стадии нарушений плацентарного кровотока, и соотнести их с морфологической классификацией, предложенной Б.М.Венцковским и В.Г.Жегуловичем (1994) — таблица 20.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что при компенсированных стадиях ПН наблюдается достоверное снижение периферического сопротивления в АП. В основном, это происходит за счет роста диастолического компонента кровотока. Однако достоверной разницы по этому показателю между основной и контрольной группами получить не удалось как во втором, так и в третьем триместре беременности. Интересно, что мы неоднократно наблюдали переход из одной стадии ПН в другую, что полностью соотносится с выводами Б.М.Венцковского и В.Г.Жегуловича (1994). При этом 3 и 4 стадии ПН сопровождаются необратимыми морфологическими изменениями, что подтверждается неэффективностью проводимой терапии при обнаружении выраженных изменений кровотока в АП.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности при помощи неинвазивных диагностических методов контролировать гемодинамические процессы в системе мать-плацента-плод. Применение плацентарных коэффициентов дает возможность выявить ранние фазы нарушения плацентарного кровотока уже на стадии субкомпенсированной циркуляторной ПН, мониторировать компенсаторные реакции плаценты и тем самым, с одной стороны, избежать гипердиагностики и необоснованного лечения, а с другой стороны — своевременно назначать патогенетически обоснованную терапию, направленную на снижение риска перинатальной заболеваемости и смертности.

Таблица 20

Соответствие значений плацентарных коэффициентов стадиям гемодинамических изменений в плаценте.

Соотношения плацентарных коэффициентов (собственные данные)	Стадии гемодинамических изменений в плаценте (по Б.М.Венцовскому, В.Г.Жегуловичу)	
<p>КПС1 &gt; 1 КПС2 &lt; 1 ПИ АП - N</p>	<p><b>I стадия</b> микрогемодициркуляторных изменений — стадия морфологической и функциональной компенсации</p>	<p>Наблюдается компенсаторный дополнительный рост терминальных ворсин и гиперваскуляризация</p>
<p>КПС1 &lt; 1 КПС2 &gt; 1 ПИ АП &lt; N</p>	<p><b>II-а стадия</b> микрогемодициркуляторных изменений — стадия субкомпенсированной циркуляторной ПН</p>	<p>Происходит снижение кровенаполнения капилляров терминальных ворсин и расширение сосудов параваскулярной сети</p>
<p>КПС1 &lt; 1 КПС2 &gt; 1 ПИ АП &gt; N</p>	<p><b>II-б стадия</b> микрогемодициркуляторных изменений — стадия субкомпенсированной циркуляторной ПН</p>	<p>Наблюдается резкое расширение капилляров терминальных ворсин и внутрисосудистые нарушения параваскулярной сети</p>
<p>КПС1 &gt; 1 КПС2 &gt; 1 ПИ АП &lt; N</p>	<p><b>III стадия</b> микрогемодициркуляторных нарушений — стадия декомпенсированной циркуляторной ПН</p>	<p>Наблюдаются внутрисосудистые гемостазииологические нарушения, капилляры ворсин резко расширены, отмечается параваскулярный отек, геморрагии, появление лакун и саккуляций, полная блокада параваскулярной сети.</p>
<p>Наступает, как правило, в процессе родов.</p>	<p><b>IV стадия</b> микрогемодициркуляторных нарушений — терминальная стадия декомпенсированной циркуляторной ПН</p>	<p>Определяются выраженные нарушения плодово-плацентарного кровообращения, обнаруживается беспорядочное расположение отдельных капилляров, обширные бессосудистые зоны.</p>



**З**авершающая треть беременности проходит в условиях структурной регрессии МПО и, следовательно, незначительного прироста объема материнской крови в межворсинчатом пространстве, но при максимальной активизации функций плаценты и околоплодной среды, что обеспечивает трехкратную прибавку массы плода от 1100 г в 28 недель до 3300 г в 40 недель гестационного срока.

### 5.1. Функциональная морфология МПО, плаценты и пуповины

Несмотря на не совсем ясные сроки завершения 2-ой волны дитотрофобластической инвазии, считается, что она медленно регрессирует в конце второго триместра, и в дальнейшем складывается окончательный тип строения артериальной системы беременной матки. От основных МА (правой и левой), проходящих в зоне периметрия (a. arcuatae), под прямым углом отходят радиальные ветви (a. radialis), которые в области париетального эндометрия распадаются на спиральные артериолы, переходящие в капиллярно-венулярную сеть.

Иное строение артериальная система приобретает в МПО. РА в ее площади принято подразделять на 2 сегмента: миометриальный — в пределах нижней трети толщины миометрия и эндометриальный — идущий в толще d. basalis.

В конце второго триместра в обоих сегментах завершаются гестационные изменения, в результате которых маточно-плацентарные артерии становятся мешковидными полостями со спиральным ходом и полным замещением всех мышечно-эластических элементов массами фибриноида.

Необычная перестройка маточно-плацентарных артерий вполне оправдана с гемодинамических позиций.

Поскольку в аркуатных и РА матки регистрируется обычное систолическое давление крови (110–120 мм рт.ст.), а в центре котиледона — всего лишь 20–10 мм рт.ст., то основная физиологическая роль маточно-плацентарных артерий заключается в быстром сбросе давления на очень короткой дистанции; это достигается значительным расширением просвета и спиралевидным ходом

их эндо- и миометриальных сегментов. Кроме того, одновременный лизис нервных окончаний и возникающая ригидность фибриноидных стенок обеспечивает полную автономию маточно-плацентарных артерий от влияния центральных и местных нервных механизмов регуляции их тонуса.

В специальном исследовании серийных срезов плацентарного ложа в 15 гистерэктомиях при нормальной доношенной беременности I. Brosens (1988) обнаружил в среднем 100–120 маточно-плацентарных артерий, причем некоторые из них в зоне эндометрия шли почти горизонтально и открывались несколькими устьями в межворсинчатое пространство плаценты. Важно отметить концентрацию таких устьев в центре плацентарного ложа и уменьшение их числа в периферических отделах.

Несомненную картину угасания инвазивных потенций интерстициального цитотрофобласта подтверждает большое число многоядерных гигантских клеток в пределах эндо- и миометрия в биоптатах плацентарного ложа матки. Ни в одном случае мы не наблюдали внутрисосудистую инвазию цитотрофобласта при доношенной беременности. Другие компоненты плацентарного ложа, в частности, децидуальные клетки соответствовали структурной регрессии или выраженной дистрофии их цитоплазмы. В *d. basalis* практически исчезали все эндометриальные железы, либо выявлялись их контуры, лишенные полностью эпителиоцитов.

Следовательно, в конце беременности МПО находится в стадии структурной регрессии, без признаков активности интерстициального цитотрофобласта и с накоплением тупиковых клеточных модификаций — многоядерных гигантских клеток в строме эндо- и миометрия. 100–120 мешковидных маточно-плацентарных артерий в постоянном режиме доставляют адекватный объем материнской артериальной крови в плаценту. Другие структурные компоненты плацентарного ложа матки пребывают в состоянии структурной инволюции.

В отличие от МПО плацента продолжает свою дифференцировку и структурное совершенствование в течение III триместра. Так, за период от 29 до 32 недель (8 лунный месяц) происходит дальнейший прирост ее массы (от 270 до 314 грамм). Толщина родившейся (спавшейся) плаценты равна в среднем 20–22 мм, тогда как в матке при УЗИ этот параметр составляет 29–30 мм; эта разница свидетельствует о большом объеме крови в межворсинчатом пространстве плаценты *in vivo*, то есть при маточно-плацентарном кровотоке. Ворсинчатое дерево каждой опорной ворсины своеобразным куполом окружает расположенную под ним зону плацен-

тарного ложа, где из нескольких устьев маточно-плацентарных артерий пульсирует материнская артериальная кровь. Куполообразная конструкция из ворсин (плодная часть морфофункциональной единицы плаценты — котиледона) прикрепляется отдельными якорными ворсинами к плацентарному ложу посредством фибриноидных “спаек”; в основании якорных ворсин отсутствуют участки пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта. Продолжается количественный рост промежуточных дифференцированных и особенно терминальных ворсин, достигающих соотношения 50:50.

Средний их диаметр варьирует от 40 до 100 мкм, что в сумме определяет значительный рост общей поверхности ворсин до 7,22 м<sup>2</sup>. Возрастанию калибра сосудов в составе хориальной пластинки и опорных ворсин соответствуют синусоидальная трансформация капилляров во многих терминальных ворсинах, а также связанное с этим формирование отдельных синцитиокапиллярных мембран, т.е. самых тонких фрагментов плацентарного барьера. В сумме данные преобразования ворсинчатого дерева обеспечивают увеличение массы плода за этот гестационный отрезок с 1050 до 1600 г, т.е. на 52%.

В течение 33–36 недели беременности (9 лунный месяц) продолжается умеренный прирост массы плаценты от 320 до 390 г; ее толщина после рождения достигает 22–24 мм, а по данным УЗИ матки — 33–35 мм, т.е. отмечается увеличение межворсинчатого объема материнской крови. Ворсинчатое дерево продолжает наращивать в количестве самые мелкие ветви — терминальные ворсины, представленные, как правило, первыми генерациями промежуточных дифференцированных ветвей; вместе они составляют условную стенку купола котиледона.

Новым элементом в плаценте становятся растущие септы, берущие начало от плацентарного ложа и продолжающиеся вверх; они как бы обозначают границы, разделяющие один котиледон от другого. Септы построены из фибриноида и обособленной субпулляции цитотрофобласта, возникающего из оснований ворсин, прилегающих к септам.

Иными словами, при формировании септ в какой-то мере повторяется путь пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта в инвазирующую субпулляцию с ограниченной целью — проникнуть в новообразованную септу и за счет пролиферации цитотрофобласта способствовать трансформации материнского фибрина в фибриноид, который является основной пластической субстанцией для роста септ. Септы могут достигать срединной зоны плаценты, но никогда не соединяются с хориальной пластинкой.

За счет увеличения числа терминальных ворсин общая их поверхность увеличивается до 10,1 м<sup>2</sup>, а синусоидальная дилатация капилляров ворсин является причиной уменьшения эпителиально-капиллярной дистанции до 11,7 мкм. В результате увеличения диффузионной способности плаценты за 9-ый месяц масса плода увеличивается на 35% (от 1700 до 2300 г).

В течение 37–40-ой недели средняя масса плаценты прибавляется всего на 15% (от 390 до 415 г). Конечная толщина плаценты после рождения достигает в среднем 25 мм; плацента, как правило, толще в центральной зоне и истончается по краям. При УЗИ толщина центральной зоны плаценты достигает 35–40 мм, т.е. разница в 10–15 мм между этими показателями свидетельствует о депонировании материнской крови в межворсинчатом пространстве плаценты перед родами. В структурном отношении доношенная плацента *in vivo* имеет ярко выраженное дольчатое строение, с подчеркнута котиледонным типом эхографической ее картины. Конечная эхоструктура плаценты (3-я степень ее зрелости) представлена многочисленными равноудаленными центрами пониженной акустической плотности (“кровяные озера”), окруженными сетчатыми перегородками с высокой степенью поглощения ультразвука.

В морфологическом плане подобной эхоструктуре при интенсивном маточно-плацентарном кровотоке соответствует строение котиледона в виде купола или “барабана”. Опорная ворсина I порядка (диаметр 1500–1000 мкм), выходящая из хориальной пластины, и ее крупные ветви (опорные ворсины II порядка, диаметр 1000–500 мкм) создают основу купола ворсинчатого дерева. Опорные ворсины III порядка (диаметр 500–160 мкм) довершают каркас купола. Все опорные ворсины составляют примерно 15–20% в микропрепаратах ткани доношенной плаценты.

Однако основное “наполнение” стенки купола создают оттесненные артериальной пульсацией из центра котиледона промежуточные и терминальные ветви, а также разграничительные септы. Промежуточный уровень ветвления ворсинчатого дерева представлен многочисленными ворсинами калибром 150–70 мкм, которые отходят главным образом от опорных ворсин II и III порядка. Их позиция между опорными и терминальными ветвями обусловила название — промежуточные дифференцированные ворсины; в целом они составляют от 30 до 40% всех ворсин в плаценте, концентрируясь по боковым стенкам купола котиледона.

Терминальные (концевые, резорбтивные) ворсины — самая многочисленная разновидность в доношенной плаценте (около 45–50% всех ворсин). Диаметр их колеблется от 80 до 30 мкм, они

формируют в основном экоструктурный компонент стенок купола котилодона. По гистоструктуре и функциональным возможностям мы рекомендуем дифференцировать терминальные ветви на два типа: терминальные обычные и терминальные специализированные. Первый тип появляется на 23–24-й неделях гестации и последовательно увеличивается в числе к 36-й неделе. Далее до момента родов, не прибавляя в количестве, они претерпевают существенную трансформацию, способствующую усилению процессов диффузии газов и питательных веществ от матери к плоду.

В доношенной плаценте терминальные ворсины покрыты синцитиотрофобластом, но более 20% их поверхности занимают двухслойные участки эпителия с подлежащим цитотрофобластом. Главной гистологической особенностью обычных терминальных ворсин является наличие разветвленной капиллярной сети в стро-ме; обычно до 5–8 капилляров, расположенных как в ее центре, так и под эпителием.

Калибр капилляров варьирует: наряду с широкими синусоидами встречаются капилляры с узким просветом. В таких ворсинах выявляется одна, две синцитиокапиллярные мембраны, но общая их протяженность невелика. Гистоструктура обычных терминальных ворсин обеспечивает адекватную диффузионную функцию плаценты, вплоть до конца 9-го месяца.

Терминальные специализированные ворсины (Милованов А.П., 1999) активно формируются в последние недели беременности; все капилляры превращаются в широкие синусоиды, которые концентрируются под истонченным, безъядерным участком синцитиотрофобласта и образуют истинные синцитиокапиллярные мембраны. Электронномикроскопическое изучение синцитиокапиллярных мембран подтвердило наивысшую степень специализации или адаптации их для целей диффузии. Со стороны межворсинчатого пространства они выстланы слоем микроворсинок, далее идет истонченная, безъядерная часть синцитиотрофобласта, который расположен на общем базальном слое, под ним сразу определяется тонкий, безъядерный участок цитоплазмы эпителиоцита капилляра.

Следовательно, на пути диффузии газов, аминокислот, углеводов, жиров, микроэлементов, лекарственных молекул и т.д. нет ни одного “лишнего” структурного элемента (ядра синцитиотрофобласта и эпителиоцита, соединительнотканые прослойки и др.). Другими словами, наивысшая диффузионная способность плаценты в последние недели беременности обусловлена не существенным увеличением ее массы (всего 15% — см. выше) или коли-

чества ворсин, а за счет структурной адаптации части простых терминальных ворсин в специализированные формы, составляющие примерно 20% всех ворсин плаценты.

Возвращаясь к строению ворсинчатой части котиледона, следует подчеркнуть, что терминальные специализированные формы окаймляют ту стенку его купола, которая обращена к центру, то есть первыми встречают артериальную кровь матери. Как морфофункциональная единица плаценты, котиледон, помимо ворсинчатой части, включает также материнскую часть: устья маточно-плацентарных артерий и венозных коллекторов в составе плацентарного ложа матки, и смешанный компонент — разграничительные септы, которые в своих основаниях включают небольшое число децидуальных клеток материнского происхождения, но верхние сегменты септ содержат только особую субпопуляцию цитотрофобласта и окружающий фибриноид.

В целом, в составе доношенной плаценты функционируют 30–50 котиледонов. Из устьев маточно-плацентарных артерий пульсирующим потоком артерий под давлением 40–30 мм рт.ст. кровь формирует центр котиледона, где систолическое давление составляет уже 20–10 мм рт.ст. Из центра котиледона артериальная кровь омывает сконцентрированные в стенке купола многочисленные промежуточные и терминальные ветви, включая и терминальные специализированные ворсины. Именно здесь и происходит транспорт кислорода углекислого газа, других необходимых питательных веществ через плацентарный барьер. Пройдя через густую сеть сближенных ворсин, венозная кровь стекает по поверхности разделительных септ вниз, к устьям венозных коллекторов (около 200 штук), давление крови в которых падает до 6–4 мм рт.ст. Кинетическую основу маточно-плацентарного кровотока создает систолидиастолическая разница сердечного выброса матери: во время систолы под влиянием новых порций артериальной крови центр котиледона незначительно расширяется, кровь проходит через его купол и как бы продавливает предыдущие порции венозной крови к септам и устьям венозных коллекторов.

В родившейся плаценте, т.е. без межворсинчатого объема крови, центры котиледонов спадаются, из стенок купола ворсины равномерно распределяются по всей плацентарной ткани, поэтому котиледонный тип строения ее не столь очевиден, как *in vivo*. Только при специальной методике приготовления гистологических срезов большой площади, взятых параллельно ходу хориальной пластинки в срединной части плацентарной ткани, удастся выявить участки разреженных ворсин — центры бывших котиледонов.

Поскольку линия отделения плаценты после родов проходит в основном по слою фибриноида Нитабух — очагам фибриноида в верхней трети *d. basalis*, то большинство устьев маточно-плацентарных артерий и венозных коллекторов остается в плацентарном ложе матки, то есть в родившейся плаценте сохраняются только ворсинчатые компоненты котиледонов. Лишь изредка в составе т.н. базальной пластинки (верхняя, родившаяся часть *d. basalis*) можно обнаружить отдельные устья бывших эндометриальных артерий сегментов маточно-плацентарных артерий.

Таким образом, плацента в течение 10-го лунного месяца представлена полностью отмобилизованным в функциональном отношении органом. Общая площадь всех ворсин составляет огромную величину 12,5 м<sup>2</sup>. Наличие терминальных специализированных ворсин с протяженным плацентарным барьером, а также значительный объем межворсинчатого кровотока объясняют тот уровень диффузионной способности плаценты, который обеспечивает интенсивную прибавку массы плода (с 2300 до 3400 г + 48%) в течение последних недель беременности.

Пуповина важна как существенное связующее звено между плацентой и плодом, главным образом, с гемодинамических позиций, так как пуповинные артерии и вены включены в плацентарно-плодное кровообращение. В третьем триместре прирост длины пуповины небольшой: на 28-й неделе ее длина она составляет  $45 \pm 11$  см, а в конце беременности —  $60 \pm 13$  см. Кроме общего понятия «плацентарно-плодное» кровообращение, охватывающего сосуды плаценты и пуповины вместе с сердечно-сосудистой системой плода, выделяют его частный фрагмент — плацентарно-пуповинный кровоток с подразделением на артериальное, капиллярное и венозное звено.

Артериальное звено представлено двумя крупными артериями пуповины, артериями и артериолами в составе опорных ворсин I, II и III порядков. Парные артерии пуповины — это сосуды мышечного типа с узким или относительно широким просветом, их стенка состоит из двух мышечных слоев:

- 1) внутреннего, с продольным ходом составляющих пучков и 3–4 утолщениями;
- 2) наружного, с циркулярной ориентацией более рыхлых мышечных пучков.

Поскольку в пуповинных артериях течет венозная кровь под небольшим давлением (60–80 мм рт.ст.), то их общее строение отличается от такового у артерий подобного калибра, главным образом, отсутствием развитого эластического каркаса. Когда арте-

рии пуповины достигают хориальной пластинки, они распределяются под амниальным эпителием по двум топографическим вариантам: рассыпной тип (62%) и магистральный (38%). Какого-либо существенного влияния на развитие плода они тип ветвления не оказывает. Мелкие артерии, уходя вглубь хориальной пластинки почти под прямым углом и снабжая один котиледон, сопровождаются одной веной, то есть на уровне хориальной пластинки и опорных ворсин между артериями и венами устанавливается постоянное соотношение 1:1. В опорных ворсинах мелкие артерии и артериолы всегда имеют более узкий просвет, чем сопутствующие вены и венулы. На уровне опорных ворсин III порядка артерии переходят в артериолы, которые трудно дифференцировать с венулами вследствие одинаковой толщины мышечной оболочки.

Капиллярное звено плацентарно-пуповинного кровотока — это продолжение артериол, которые на уровне промежуточных и терминальных ветвей плаценты переходят в многочисленные капилляры различного калибра: в промежуточных и обычных терминальных ворсинах их средний диаметр равен 20–10 мкм, а в специализированных терминальных ворсинах он выше — 25–40 мкм, за счет синусоидальной трансформации капилляров. Функциональное значение расширения капиллярной сети складывается из нескольких механизмов. Во-первых, синусоиды являются частью плацентарного барьера и обеспечивают максимальный приток плодной крови к месту диффузии газов и других полезных веществ. Во-вторых, в зоне синусоидов локально замедляется кровоток и тем самым увеличивается время контакта плодных эритроцитов с истонченным плацентарным барьером. В-третьих, значительное, суммарное расширение капиллярного звена снижает сопротивление току крови во всей системе плацентарно-пуповинного кровообращения.

Венозное звено начинается из капиллярной сети на уровне промежуточных ворсин. В опорных ворсинах I и II порядка венулы и мелкие вены отличаются от артериальных сосудов большим диаметром просвета и меньшей толщиной мышечной оболочки. Из оснований опорных ворсин I порядка вены круто поворачивают в толщу хориальной пластинки и идут параллельно артериям.

Единственная вена пуповины построена как крупный сосуд мышечно-эластического типа. Кроме рыхло расположенных мышечных пучков продольного направления, в субэпителиальной зоне выявляется эластический материал — внутренняя эластическая мембрана с волнообразным контуром по ходу небольших мышечных подушек. В адвентиции эластических волокон нет.



Согласно современным представлениям, кровоток в плаценте и пуповине осуществляется посредством центральных (сердечных), сосудистых, гравитационных и местногуморальных механизмов.

Сердечный выброс крови — главная кинетическая сила, создающая в начальном отделе артерий пуповины систолическое давление венозной крови порядка 80–60 мм рт.ст., причем на всем протяжении пуповины этот уровень давления сохраняется или уменьшается всего на 2–3 мм рт.ст. При типичном головном предлежании плода крови в пупочных артериях приходится преодолевать гравитационный градиент, поскольку в положении стоя у беременной плацента находится выше уровня расположения сердца плода и петель пуповины. Этому способствуют сокращения значительной гладкомышечной массы в стенках двух извитых артерий пуповины: внутренний, продольный мышечный слой участвует в пропульсивных движениях венозной крови по длине пуповины (50–60 см), а наружный, циркулярный слой, способствуя этому же гемодинамическому механизму, защищает артерии от внешнего механического сдавления, которому пуповина подвергается антенатально — при обвитии вокруг шеи, или интранатально, при прохождении через родовые пути.

Важным гемодинамическим сосудистым фактором оказывается уменьшение сосудистой резистентности на уровне артерий в составе хориальной пластинки и опорных ворсин I, II порядка: это происходит вследствие исчезновения продольного мышечного слоя и резкого увеличения суммарного просвета (или емкости) артериального звена. В результате происходит значительное падение систолического давления крови до 25–15 мм рт.ст. В капиллярном звене оно стабилизируется на том градиенте, который характерен для центра котилодона (15–12 мм рт.ст.) и среди ворсин его купола (10–8 мм рт.ст.). Важно подчеркнуть, что по обе стороны плацентарного барьера или синцитиокапиллярных мембран накапливаются большие объемы плодной венозной крови (в артериолах и капиллярной сети ворсин) и материнской артериальной крови (среди ворсин), которые находятся в оптимальных гемодинамических условиях для материнско-плодного обмена.

На уровне венул и мелких вен давление плодной артериализованной крови постепенно возрастает до 15–20 мм рт.ст., так как суммарный венозный просвет быстро уменьшается по мере приближения к вене пуповины. Закономерно возникает вопрос: каков механизм возврата крови из плаценты к плоду, если сердечные систолы уже не играют роли?

Во-первых, этому способствует гравитационная разница массы крови в плаценте по сравнению с ниже расположенным плодом при типичной локализации плаценты в дне матки.

Во-вторых, весомую роль играет принцип пульсометра в пуповине, когда ритмичные расширения просвета двух артерий, многократно обвивающих вену, через эластичный Вартонов студень преобразуются в синхронные сокращения вены. Косвенно этот механизм возврата артериальной крови подтверждается волнообразной извитостью внутренней эластической мембраны вены пуповины, которая обеспечивает значительные резервы для увеличения просвета.

В последние годы стало ясно, что автономный контроль плацентарно-пуповинного кровотока зависит от конкурирующих влияний вазодилататоров и вазоконстрикторов — специальных биосубстанций, вырабатываемых местно, в плаценте и пуповине или в органах плода. Среди местных вазодилататоров наибольшая роль отводится эндотелиальному натрийуретическому пептиду — радикалу оксида азота (NO) и простаглицлину — продукту оксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты. Оба агента вырабатываются эндотелиальными клетками сосудов пуповины, плаценты и плода. Так, NO синтезируется во всех артериях пуповины, хориальной пластинки и опорных ворсинах и более локально — в 50% образцов пупочной вены, что приводит к стойкому эффекту их вазодилатации. Вазодилататором является также простаглицлин, продуцируемый эндотелием сосудов плода, но его роль в регуляции плацентарно-пуповинного кровообращения менее ясна.

Среди вазоконстрикторов наибольшее значение имеют:

- 1) тромбоксан А2, продуцируемый плодными тромбоцитами в просвете сосудов пуповины;
- 2) ангиотензин II, синтезируемый в фетальных почках;
- 3) эндотелин I, вырабатываемый локально в плаценте.

Таким образом, пуповина является анатомической частью плацентарно-плодного кровообращения и функционирует как система с последовательным снижением сопротивления току крови от артерий пуповины до обширного капиллярного русла ворсин и, напротив, повышением этого гемодинамического показателя от венул ворсин и вен в составе хориальной пластинки к единственной вене пуповины. Функция плацентарно-пуповинного кровотока обеспечивается силой сердечного выброса плода, градиентом высоты расположения плаценты и сердца плода, содружественными сокращениями артерий вокруг вены пуповины и конкурирующими местными влияниями вазодилататоров и вазоконстрикторов.

## 5.2. Плодные оболочки. Концепции прочности и физиологического разрыва оболочек в родах

В конце беременности общая площадь плодных оболочек составляет  $1,64 \pm 0,22 \text{ м}^2$ ; среди них выделяются три части:

- 1) париетальная часть (экстраплацентарная мембрана, собственно плодные оболочки);
- 2) часть оболочек над плацентой, плацентарный амнион;
- 3) пуповинная часть или эпителий пуповины.

Ниже рассматриваются морфофункциональные особенности плодных оболочек, так как они составляют по площади наибольшую часть плодовместилища.

Гистоструктура плодных оболочек в третьем триместре представлена амниальным эпителием, компактным веществом, слоем цитотрофобласта и децидуальной частью, то есть материнским компонентом.

Амниальный эпителий (амнион водная оболочка) выстилает внутреннюю поверхность плодовместилища и построен из одного ряда эпителиальных клеток — амниоцитов, которые совмещают покровные, секреторные и фильтрационные функции. На поверхности амниоцитов расположена сеть микроворсинок, которые покрыты особым, тонким надклеточным слоем — гликокаликсом, характерным для всех типов покровного эпителия. Гликокаликс обеспечивает оптимальное микроокружение на поверхности амниоцитов, а также предотвращает присоединение инфекционных агентов и иммунологически активных компонентов АЖ. Важной структурной особенностью амниоцитов является наличие между ними сети извитых микропор или каналов, имеющих выход, с одной стороны, на поверхность эпителия, а с другой — в особые разрывания базального слоя. Специальными методами показана функциональная проходимость этих каналов для низкомолекулярных веществ, например, для пероксидазы и отсутствие таковой для ферритина.

Компактное вещество оболочек составляют фибробласты и миофибробласты, расположенные среди экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ); сверху компактное вещество соединено с базальным слоем эпителия, а снизу оно переходит в слой цитотрофобласта. В доношенном сроке фибробласты сохраняют высокую функциональную активность, вырабатывая проколлагены, которые в процессе досборки в окружающем ЭЦМ превращаются в коллагеновые волокна. Ранее существовавшие догадки о наличии коммуникативной системы щелей в компактном веществе нашли подтверждение

с помощью сканирующей электронной микроскопии. Оказалось, что среди плотных пучков коллагеновых волокон выявляются ступенчатые, более рыхлые щели. Компактное вещество характеризуется высокой эластичностью в условиях длительного растяжения плодместилища и, одновременно, не препятствует разрыву плодных оболочек в родах.

Слой цитотрофобласта в оболочках — это одна из многих субпопуляций вневорсинчатого цитотрофобласта, наряду с аналогичными клетками в составе септ, плацентарного ложа матки. По толщине он варьируется, от 20 до 200 мкм. Составляющие его клетки подразделяются на два типа: вакуолизированный и эозинофильный цитотрофобласт.

Первый тип — это крупные клетки овальной формы, расположенные сразу под компактным веществом. В них видны разнокалиберные вакуоли, в цитоплазме мало гликогена, они иммунопозитивны к цитокератину — универсальному маркеру эпителиальных клеток — и к антигену эпителиальной мембраны, содержат большое количество плацентарной щелочной фосфатазы, но иммунонегативны к плацентарному лактогену, hCG и пролактину.

По нашему мнению (Милованов А.П., 1999), преимущественная локализация вакуолизированного цитотрофобласта вблизи компактного вещества свидетельствует о том, что первый тип цитотрофобласта происходит из трофобластической оболочки хориального мешка (гладкого хориона) и пик его активности приходится на середину беременности (см. выше), то есть в момент соединения *d.capsularis* с эндометрием.

Пролиферация и инвазия этих клеток необходима для полноценного слияния плодных и материнских тканей. В третьем триместре первый тип цитотрофобласта находится в состоянии структурной инволюции.

Второй тип — эозинофильный цитотрофобласт расположен ближе к децидуальной оболочке; он представлен группами компактных, мелких клеток с эозинофильной зернистой цитоплазмой.

Клетки иммунопозитивны к цитокератину, антигену эпителиальной мембраны и, главное, к плацентарному лактогену, но иммунонегативны к hCG и плацентарной щелочной фосфатазе.

Следовательно, эозинофильный цитотрофобласт в составе плодных оболочек обладает гормонпродуцирующей функцией (плацентарный лактоген). Второй тип цитотрофобласта близок по строению к зрелому промежуточному цитотрофобласту или Х-клеткам в составе септ и клеточных островков. В противоположность первому типу эозинофильный цитотрофобласт происходит,

вероятно, в более поздний срок гестации из остатков ворсинчатого цитотрофобласта мезенхиальных ворсин гладкого хориона (см. 4.3.). Внутри слоя цитотрофобласта отдельные клетки первого и второго типа соединены рыхло, посредством щелевидных контактов, которые по строению похожи на систему межклеточных каналов в амниальном эпителии.

В целом, слой цитотрофобласта является активным гормональным компонентом плодных оболочек, служащим дополнительной гормонопродуцирующей системой, дублирующей основной источник плацентарного лактогена — синцитиотрофобласта ворсин.

Децидуальная часть плодных оболочек представлена пограничными элементами *d. parietalis*, включая ЭЦМ, островки децидуальных клеток, атрофированные железы и кровеносные сосуды. Матрикс состоит из рыхло расположенных волокон коллагенов I и III типов с примесью IV типа, а также гепаран-сульфат-протеогликана, ламинина и фибронектина.

Важным элементом являются также децидуальные клетки, которые возникли еще в ранние сроки беременности под влиянием прогестеронового стимула. Они проходят длительную эволюцию от фибробластов к децидуальным клеткам промежуточного типа, а от них — к высокодифференцированным.

Иммуногистохимически в них доказан синтез и секреция нескольких важных компонентов:

- 1) трех изофракций пролактина (PRL) — гормона с выраженным биологическим действием в системе “мать-плацента-околоплодная среда-плод”;
- 2) конкурирующих фракций простагландинов — PGE3 и PGF2a;
- 3) релаксина.

Однако пик их гормональной функции можно обозначить лишь приблизительно (второй и начало третьего триместра), так как при доношенной беременности высокодифференцированные децидуальные клетки в составе родившихся плодных оболочек находятся в стадии структурной инволюции; только отдельные из них сохраняют цитоплазму и ядра.

Кроме децидуальных клеток выявляются также растянутые просветы желез, как правило, с уплощенным или десквамированным эпителием.

В составе децидуальной части плодных оболочек постоянно обнаруживаются капилляры-синусоиды и венулы, которые являются самыми дистальными отделами кровеносной системы матки.

Однако в родившихся оболочках не столь много материнских микрососудов, чтобы предполагать наличие интенсивного обмена в париетальном эндометрии.

Таким образом, плодные оболочки представляют собой многослойную мембрану со сквозной транспортной системой, включающей сеть межклеточных каналов между амниоцитами, пористую структуру их базального слоя, сетчатое строение компактного вещества, щели среди цитотрофобласта, проницаемый матрикс и, наконец, материнские микрососуды в децидуальной части. В целом, плодные оболочки характеризуются как дискретная система для транспорта, главным образом, азотосодержащих компонентов мочевины из околоплодных вод в сторону материнских капилляров и венул матки; другие вещества не проходят через плодные оболочки, поэтому состав АЖ в течение третьего триместра беременности постоянен.

После рассмотрения гистоструктуры плодных оболочек возникает вопрос — как относительно рыхло связанный амниальный эпителий и компактное вещество противостоят прогрессивному увеличению площади и растяжению по мере роста плодовместилища? В последние годы появились весомые доказательства того, что прочностные свойства и, одновременно, способность к физиологическому разрыву плодных оболочек определяются соотношениями синтеза и деградации компонентов ЭЦМ, которые, в свою очередь, регулируются сложной системой на молекулярном уровне. Большие молекулы матрикса оболочек (коллагены, эластин) обеспечивают их устойчивость к растяжению при условии, что основным сдерживающим фактором является миометрий растянутой матки. Существует также специальная группа протеаз и регулирующие их агенты, ответственные главным образом за деградацию матрикса как базы для разрыва плодных оболочек.

Основной вклад в устойчивость к растяжению оболочек обеспечивается интерстициальными коллагенами I и III типов, которые сконцентрированы под базальным слоем амниального эпителия. Кроме того, оболочки скрепляют эластофибриллы, вплетенные в сеть коллагеновых волокон, а также более тонкая сеть из коллагена IV типа вокруг клеток слоя цитотрофобласта; данная сеть продолжается ниже — достигая децидуальных клеток. В целом, молекулярную основу прочности плодных оболочек создают крупномолекулярные компоненты ЭЦМ; к ним следует добавить связующие белки — ламинин и фибронектин, которые внутри матрикса осуществляют адгезивные (связывающие) функции между отдельными клетками и коллагеновыми волокнами, а также сеть мо-

лекул-рецепторов на поверхности клеток, играющих роль контактных сигналов в клеточно-клеточных и клеточно-матриксных взаимоотношениях (интегрины). Среди интегринов преобладают собственные рецепторы тех клеток и коллагенов, которые составляют основу плодных оболочек: это интегрины  $\alpha 6$  и  $\beta 4$  рецепторы ламинина, интегрины  $\alpha 1$  и  $\beta 1$  рецепторы коллагена IV типа и др.

Противоположные механизмы сбалансированной деградации ЭЦМ осуществляются в интактных плодных оболочках семейством цинкзависимых матриксных металлопротеаз (ММП — общее название), включенных в соединительную ткань и участвующих в нормальных восстановительных процессах на протяжении беременности. Все варианты металлопротеаз ориентированы на конкретные типы коллагенов, эластофибрилл, либо на их ассоциации.

**Коллагеназа 1 (ММП-1)** в комплексе с другими металлопротеазами растворяет волокна интерстициальных коллагенов I и III типов; она играет определяющую роль в тонких механизмах деградации ЭЦМ плодных оболочек.

**Стромелизин 1 (ММП-3)** гидролизует составляющие белковые молекулы в протеогликанах и матриксных коллагенах; он экспрессируется в фибробластах компактного вещества и стромы декорирующей части оболочек.

**Матрилизин (ММП-7)** деградирует многие матриксные компоненты, такие как протеогликаны, нерастворимый эластин, фибронектин; в плодных оболочках иммуногистохимически выявляется только в слое цитотрофобласта.

**Желатиназа с массой 92 кДа (ММП-9)** лизирует, главным образом, белки базальных мембран, в частности, коллаген IV типа и ламинин.

Следовательно, современная концепция молекулярных основ значительной растяжимости плодных оболочек констатирует тесное взаимодействие постоянных структурных компонентов, а именно, макромолекул коллагенов различных типов, эластофибрилл, адгезивных белков — фибронектина и ламинина и динамических элементов — их рецепторов — интегринов, матриксных металлопротеаз под общей паракринной регуляцией. Два основных механизма стабилизации и деградации обеспечивают динамическое равновесие матрикса и окружающих клеток плодных оболочек, в рамках которого происходит их постепенное растяжение, а также регенераторные процессы в течение второго и третьего триместров. После оценки прочностных свойств плодных оболочек возникает вопрос: какие инициальные факторы (или триггеры) осуществляют физиологический разрыв плодородности. В про-

цессе многолетнего поиска инициаторов родовой деятельности об-суждался ряд гормонов (окситоцин, кортикотропный релизинг — гормон — CRH) и другие биологические вещества, например, простагландины. Так, установлено, что синтезируемый в амниальном эпителии и других гестационных тканях  $\text{PGE}_2$  обладает сокращающим эффектом на матку в такой же степени, как и его конкурент —  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , вырабатываемый в децидуальной оболочке. Причем контролирующая их активность простагландиновая дегидрогеназа (PGDH) концентрируется в слое цитотрофобласта и как бы разделяет  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  по местам их преимущественного синтеза, то есть обеспечивает их динамическое равновесие в интактных плодных оболочках. Возникла гипотеза о том, что в конце беременности в почках плода синтезируется неизвестное пока вещество — истинный триггер, попадающий с мочой в АЖ и активизирующий всю обширную площадь амниального эпителия, что приводит к мощному толчку синтеза  $\text{PGE}_2$ , который, в свою очередь, вызывает начало сократительной деятельности матки. Однако исследования последних лет свидетельствуют, что гиперпродукция  $\text{PGE}_2$  — скорее реализующий механизм сокращения миометрия, чем первичный иницирующий фактор начала родов.

В 80-е годы открыто целое семейство особых низкомолекулярных белков — растворимых гликопротеинов, или медиаторов, продуцируемых лимфоидными клетками; в дальнейшем оказалось, что цитокины синтезируются во внутриматочных структурах, в частности, в децидуальном лимфоидном микроокружении, в плаценте и плодных оболочках. Кроме того, было установлено их активизирующее действие на контракцию миометрия, а также на простагландиновый синтез в гестационных тканях. С тех пор, цитокины, обладая такими важными свойствами, стали главными кандидатами на роль триггеров родовой деятельности. Из них наибольшее значение в репродуктивных отношениях имеют интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ).

Итак, основные свойства цитокинов стимулировать продукцию  $\text{PGE}_2$  в амниальном эпителии и децидуализированном эндометрии вместе с контракцией миометрия придают им особую роль в возникновении родовой деятельности.

Сигналом для начала родовой деятельности служит гиперпродукция цитокинов в лимфоцитарном пуле клеток децидуальной оболочки, синцитиотрофобласте ворсин и, возможно, дополнительный выброс цитокинов с мочой плода. В дальнейшем, запускается повышение синтеза  $\text{PGE}_2$  плодными оболочками, что, в свою очередь, включает первый период родов. Сократительная функция



матки становится регулярной; постоянные схватки с резким повышением давления АЖ способствуют подготовке маточного (акушерского) зева шейки матки, то есть его раскрытию и вставлению головки плода. Дальше происходит разрыв плодных оболочек, который реализуется посредством пускового влияния механических факторов в комплексе с молекулярными нарушениями матрикса.

На первом этапе нарастание контракции матки приводит к значительному увеличению гидростатического давления амниотической жидкости внутри плодовместилища: в норме оно равно в покое 5–15 мм рт.ст., а на высоте схватки достигает 70–90 мм рт.ст. Следует учесть также дополнительное давление на оболочки вклинившейся головки плода. Наибольшему механическому воздействию подвергается нижний сегмент плодных оболочек, над раскрытым маточным зевом. Он наименее стоек в структурном отношении, так как представлен только амниальным эпителием и тонким слоем компактного вещества, без тесного анатомического слияния с внутренним маточным зевом.

На втором этапе целенаправленное механическое воздействие нарушает баланс больших молекул ЭЦМ в сторону преобладающего эффекта металлопротеаз. Согласно концепции Bruant-Greenwood G.D. (1998), в предродовом периоде усиливается экспрессия различных MMP, так, концентрации MMP-1, MMP-3, MMP-9 существенно увеличиваются перед родами и, особенно, в течение первого их периода. Нарушается динамическое равновесие гормонов, цитокинов, контактных интегрин-рецепторов и, соответственно, нарастает дегградация интерстициальных коллагенов. Существенное значение в этой ситуации приобретает децидуальный гормон — релаксин, который локально синтезируется в децидуальных клетках, то есть в местах, где наблюдается максимальная продукция металлопротеаз, в частности, MMP-1 и MMP-3. Релаксин является важным местным активатором MMP во время родов.

Следует подчеркнуть, что для физиологического разрыва плодных оболочек в нижнем сегменте, определяющее значение имеет механический фактор. В то же время для последующей отслойки плодных оболочек важную роль играют молекулярные изменения их прочностных свойств в комплексе с продолжающимися сокращениями матки, которые не встречают уже противодействия полного плодного пузыря, и оболочки легко отделяются от стенки матки. Показательным фактором является то, что их отслойка проходит по месту расположения децидуальных клеток — продуцентов релаксина, PGE<sub>2</sub>, и в зоне местных лимфоцитов — про-

дуцентов цитокинов, что еще раз подтверждает решающее значение этих факторов в отслойке плодных оболочек. После отделения плаценты и рождения последа эти ЭЭС завершают свое развитие.

### 5.3. Осложнения беременности

Среди разнообразной акушерской патологии, характерной для третьего триместра, существенную часть составляют нарушения функции экстраэмбриональных структур, обуславливающие досрочное прерывание беременности. Некоторые из них протекают остро (ПОНРП), другим более свойственно хроническое течение (гестозы, преждевременные роды, дородовое излитие околоплодных вод, хориоамнионит и т.д.).

Общим для всех осложнений является наличие ПН.

Как отмечено в IV главе, этот поликаузальный синдром, независимо от причин возникновения, протекает в трех клинических формах: острой, подострой и хронической.

**Острая ПН** характеризуется развивающимися в течение нескольких часов нарушениями функции плаценты вследствие обширного межворсинчатого кровоизлияния (гематомы) и быстрой отслойки плаценты от базального эндометрия. Макро- и микроскопически определяется ретроплацентарная гематома с коллапсом межворсинчатого пространства, остановкой маточно-плацентарного кровотока, реактивной гиперемией плодных сосудов, деструкцией эпителиального покрова ворсин на фоне общей незрелости ворсинчатого дерева. Чаще всего наступает острая гипоксия плода, либо анте- или интранатальная его гибель.

Основным патогенетическим механизмом острой ПН являются реологические нарушения на уровне синцитиального покрова ворсин, который в доношенной плаценте составляет огромную площадь (11–12 м<sup>2</sup>). Материнская кровь, омывающая плацентарные ворсины, контактирует с особым, поверхностным слоем микроворсинок на апикальной части синцитиотрофобласта. Микроворсинчатый аппарат (или щеточная кайма) занимает позицию между материнской кровью и эпителиальным покрытием ворсин.

Кроме функции иммунного барьера и создания оптимального микроокружения, микроворсинки определяют также оптимальные реологические условия маточно-плацентарного кровотока.

В ответ на возникающее в конце беременности состояние гиперсвертываемости материнской крови на поверхности ворсин существует противосвертывающая система, включающая:

- особый антикоагуляционный белок (аннексин V), который встроен в слой гликокаликса и содержит в своем составе много кислых фосфолипидов;
- фракции мембранных пузырьков и щеточной каймы, которые ингибируют продукцию тромбоцитами матери ТХА<sub>2</sub> — тромбоксана, тем самым играя важную роль в механизмах коагуляционного контроля в межворсинчатом пространстве;
- натрий-уретический пептид (NO), который помимо эффекта вазодилатации, обладает и антиагрегирующим действием на тромбоциты матери; иммуноморфологически выявлено сильное окрашивание NO на апикальной поверхности синцитиотрофобласта;
- Простаглицлин и некоторые простагландины, которые, кроме вазодилатации, обладают ингибирующим действием на агрегацию тромбоцитов матери.

Более подробно процессы взаимодействия гиперсвертывающей способности материнской крови с противосвертывающей системой на уровне микроворсинок синцитиотрофобласта представлены в специальном обзоре (Милованов А.П. и др., 2001).

Нарушения “текучести” крови матери в межворсинчатом пространстве возникают чаще вследствие повреждения синцитиотрофобласта, в частности, щеточной каймы. Если деструкция эпителия ворсин имеет локальный характер, то возникает местная физиологическая реакция превращения фибриногена материнской крови в фибрин и образования фибриноида, который закрывает небольшой дефект эпителия ворсины. Подобные находки выявляются в любой нормальной плаценте.

Таким образом, несмотря на быстрое развитие клинических проявлений, острая ПН имеет, как правило, существенные структурные предпосылки, которые развиваются постепенно, в течение длительного времени и обусловлены пролонгированной ишемией вследствие постепенной редукции маточно-плацентарного кровообращения.

Важно осознание такого факта: преждевременная отслойка плаценты — это не “внезапная катастрофа гемостаза”, а постепенное накопление количественной патологии эпителиального покрова ворсин (редукция щеточной каймы), которое заметно изменяет условия местного гемостаза и переходит в новое качество — быстрое формирование ретроплацентарной гематомы. По структуре тромботических масс можно установить время формирования гематомы: если в материнской крови преобладают сладжированные, но сохранные эритроциты, с единичными нитями фибрина, без

серьезных повреждений окружающих ворсин, то речь идет о нарушениях местного гемостаза длительностью от нескольких часов до суток (менее 24 часов), что документирует морфологический диагноз — ОПН.

Подострая ПН развивается в течение нескольких дней, вызывая прерывистые нарушения функции плаценты. По характеру поражения эта форма близка предыдущей, но зоны межворсинчатых кровоизлияний не так велики, локализуются в разных котиледонах и не образуют крупной гематомы.

В гистологическом отношении тромботические массы гетерогенны: в одних участках выявляются ранние признаки нарушения гемостаза (см. выше), в других — выявляются гемолизированные, утратившие эозинофильную окраску эритроциты, видны гранулы гемосидерина, больше становится более крупных нитей фибрина, то есть визуализируются морфологические эквиваленты прогрессирующего тромбоза (несколько суток).

В других компонентах плацентарной ткани обычно выявляются более существенные изменения, свидетельствующие о дефиците маточно-плацентарного кровообращения при выраженной незрелости ворсин, но отслойки плаценты, как правило, не происходит. Чаще развивается внутриутробная гипоксия и относительная гипотрофия плода.

Хроническая ПН достаточно полно рассматривается в 4 главе (см. раздел 4.5.). Следует сказать, что III триместр беременности обычно становится временем манифестации предсуществующей еще во II триместре ПН, и главным фактом, на котором базируется диагноз, является ЗРП.

Эта находка неизбежно диктует врачу единственную тактику, а именно, госпитализацию с последующей интенсивной инфузионной терапией, целью которой является улучшение маточно-плацентарного кровообращения. Но результаты такой терапии, какой бы интенсивной она ни была, по большей части неудовлетворительны, так как неустранима главная причина ПН — неполноценная перестройка СА в маточно-плацентарные артерии.

Поэтому в данной ситуации правильным в стратегическом плане будет направить вектор клинической мысли не на малоэффективные (но дорогостоящие) попытки лечения, а на инструментально-лабораторную оценку функциональных возможностей ФПС и выбор времени и метода родоразрешения.

### 5.3.1. Гестоз

Наиболее тяжелым осложнением беременности является гестоз. Известно, что гестоз - генетически детерминированное заболевание, но чаще развивается на фоне сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у матери. Артериальная гипертензия является наиболее значимым фоном для возникновения гестоза. СДВ по гипертоническому типу, по мнению ряда авторов, является первым этапом развития гипертонической болезни, и столь же серьезна в плане развития гестозов. Гестоз на фоне СДВ по гипертоническому типу развивается в 51%—88% случаев и характеризуется более ранней манифестацией всех симптомов. Остается дискуссионным вопрос — является ли гипотонический тип заболевания фактором риска развития гестоза.

По одним данным, риск совсем невысок и составляет 3,7%, по другим — гестоз на фоне артериальной гипотонии развивается от 40% до 60,6% и характеризуется ранним началом, чаще выраженным отечным синдромом и незначительным повышением АД, которое ошибочно принимают за нормальное, при этом очень важен контроль за уровнем протеинурии. По нашим данным, уже во втором триместре беременности у пациенток с сосудистыми дистониями, особенно по гипертоническому типу, были отмечены признаки развития гестоза. В третьем триместре беременности отмечено резкое увеличение частоты развития гестоза у пациенток с СДВ по гипертоническому типу — у двух третей, при этом нефропатия диагностирована более чем у половины женщин, что достоверно выше, чем в других группах, и водянка — в 15,4% случаев. То есть частота, а в большинстве случаев и тяжесть гестоза на фоне СДВ по гипертоническому типу практически приближается к таковому на фоне гипертонической болезни. Наиболее характерным симптомом гестоза у беременных с СДВ была артериальная гипертензия, отеки отмечались у 75% женщин, и гораздо реже наблюдалась протеинурия.

Особого внимания заслуживают данные изучения кровообращения в системе “мать-плацента плод” при гестозе.

При гестозах спектр кровотока в МА приобретает характерные черты, свидетельствующие о повышении сопротивления в периферической сосудистой сети и выражающиеся в снижении диастолического компонента и появлении дикротической выемки в фазу ранней диастолы.

По данным Trudinger В. и соавт. у 75% беременных с гестозом обнаруживается снижение диастолического компонента крово-

тока в МА, причем при тяжелых формах гестозов изменение КСК происходит параллельно аналогичным нарушениям в артериях пуповины.

Rogmans G и соавт. провели сравнительное изучение особенностей маточно-плацентарного кровотока в зависимости от генеза артериальной гипертензии при беременности. В результате проведенного исследования установлено, что СДО в МА выше при гестозе, чем при гипертонической болезни. Патологические изменения КСК в МА сопровождались достоверным возрастанием частоты ЗРП и мертворождений.

Проведенные Мусаевым З.М. исследования показали, что первичным звеном в возникновении ПН при гестозах является нарушение кровотока в МА, которое выражается в снижении диастолического компонента кровотока и появлении дикротической выемки в фазу ранней диастолы. ПН при гестозе характеризуется нарушением кровотока не только в МА, но и в артерии пуповины, и в большинстве случаев сопровождается ЗРП.

Несмотря на многочисленные исследования, гестоз много лет остается ведущей проблемой в акушерстве и гинекологии, так как является основной причиной материнской и перинатальной смертности, что вызвано недостаточной эффективностью проводимой терапии, нарастанием частоты сочетанных форм, а также тем, что развитие гестоза связано не только с медицинскими причинами, но и с социальными факторами.

Довольно высокая частота гестоза в России обусловлена, прежде всего, неудовлетворительным состоянием здоровья женщин. В последние годы произошло увеличение частоты гестоза до 11,1 %. Эффективной терапии нет в связи с отсутствием реальных представлений об его этиологии и патогенезе.

В течение ряда последних лет мы углубленно изучали патогенетические механизмы “чистого” и сочетанного гестоза, развивающегося в течение второго и третьего триместров беременности. Однако наибольший массив информационного материала касается третьего триместра.

Это касается роли лизосомальных ферментов, патоморфологии плаценты и плацентарного ложа матки. Изучены следующие группы женщин:

- I — без гестоза с артериальной гипертензией (АГ);
- II — с сочетанным гестозом на фоне АГ;
- III — с “чистым” гестозом;

Контрольная группа — с физиологическим течением беременности.

В плаценте при гестозе происходит отложение иммунных комплексов, сопровождающееся снижением ее ферментативной активности. Выявлено, что при ПН снижается активность ряда ферментов плаценты: аденилатциклазы, щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, фосфодиэстеразы, цАМФ.

При множестве концепций патогенеза гестозов необходимо учитывать фактор неполной гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий вследствие недостаточности II и отчасти I волн инвазии цитотрофобласта. Возможно, нарушение волн инвазии трофобласта связано со снижением его ферментативной активности; в силу ряда причин этот важнейший потенциальный механизм ПН остается не изученным.

В то же время лизосомы — чрезвычайно важные клеточные структуры, участвующие в процессах гестации. Однако до настоящего времени остаются невыясненными механизмы их участия в патогенезе осложнений беременности. Нет четких единых представлений об изменениях активности ферментов лизосом в плазме крови и плаценте, а также их взаимообусловленности при беременности, что препятствует разработке методов коррекции выявленных нарушений и не используется в качестве прогностического и диагностического критериев оценки полноценности адаптационно-гомеостатических реакций ФПС.

### ***5.3.1.1. Исследование маточно-плацентарного кровотока при гестозах.***

При гипертензионном синдроме в 60 % наблюдений обнаружено изменение показателей пуповинного кровотока, что свидетельствует о снижении плацентарной перфузии, проявляющейся в повышении ИП в АП. Исследования кровотока в сосудах пуповины у беременных с АГ свидетельствовали о том, что снижение плацентарной перфузии не всегда приводит к развитию признаков внутриутробного страдания. При “чистом” гестозе отмечалось увеличение ИП в 1,4 раза по отношению к контрольной группе (рис. 5.1.).

В двух случаях отмечено отсутствие диастолического кровотока. Обе беременности протекали с выраженной ЗРП. В обоих случаях было отмечено критическое состояние плода. Беременности закончились оперативными родами по показаниям со стороны плода.

Выявлено снижение кровотока в СМА плода во всех группах с гипертензионным синдромом. При хронической АГ снижение не имело достоверных отличий и имело место лишь в 7 % случаев.



Рис. 5.1. Определение ПИ у исследуемых женщин

При “чистых” и сочетанных гестозах отмечалось уменьшение ИП в 1,6 раза по отношению к контрольной группе. Кровоток в МА исследовали на протяжении III триместра беременности. Повышение сосудистого сопротивления в МА имело место во всех исследуемых группах ( $p < 0,05$ ).

### 5.3.1.2. Определение содержания ПАМГ и ТБГ при гестозах

Кроме гемодинамических путей, важными связующими субстанциями комплекса мать - плацента - плод являются многочисленные плацентарные и эндометриальные белки, продуцируемые материнской (ПАМГ) и плодовой частью плаценты (ТБГ).

Установлено, что в группе с физиологическим течением беременности в 82,2% случаев максимальная концентрация ПАМГ не превышала 35 нг/мл, в то время как у 17,8% женщин с гестозом был зарегистрирован подъем концентрации белка от 40 до 70 нг/мл. Средние значения уровней ПАМГ и ТБГ в сыворотке крови обследованных женщин представлены на рис. 5.2.

Из представленных данных следует, что уровень ТБГ был достоверно снижен во всех основных группах. Максимальное снижение в 2,2 раза по отношению к контрольной группе и в 1,2 раза по отношению к группе с предсуществующей гипертензией было зарегистрировано в группе с “чистым” гестозом. В группе с сочетанным гестозом ТБГ был достоверно снижен в 1,3 раза по отношению к контрольной группе и в 1,6 раза выше по отношению к группе с “чистым” гестозом. Уровень ПАМГ был достоверно повышен в группе с сочетанным гестозом в 1,5 раза.





**Рис. 5.2.** Уровень ТБГ и ПАМГ в плазме крови в обследованных группах

### 5.3.1.3. Молекулярные механизмы биосинтеза белка

Общее количество рибосом, характеризующее биосинтез белка в клетке, составляет в контрольной группе ( $1,017 \pm 0,002$ ) мг/г ткани. Достоверное снижение общего количества рибосом в клетках плаценты отмечено при тяжелых формах нефропатии ( $p < 0,001$ ), длительно текущих легких формах нефропатии ( $p < 0,001$ ), водянке беременных ( $p < 0,05$ ) и перенашивании беременности ( $p < 0,05$ ). Особенно снижена активность биосинтеза белка при сочетанных гестозах — нефропатии на фоне гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ) и нефропатии у беременных с ожирением ( $p < 0,001$ ).

Достоверное повышение общего содержания рибосом по сравнению с нормой отмечается при пролонгированной беременности ( $p < 0,05$ ). Статистически недостоверное усиление биосинтеза белка наблюдается при кратковременном течении легких форма нефропатии ( $p < 0,05$ ).

В группе с гестозом отмечен следующий порядок снижения белоксинтезирующей функции плаценты: кратковременное течение легких форм нефропатии > водянка беременных > длительное течение легких форм нефропатии > тяжелые формы нефропатии > сочетанные гестозы > нефропатия на фоне ожирения > нефропатия на фоне гипертонической болезни.

Соотношение свободных и мембраносвязанных рибосом, отражающее характер синтезируемых клетками плаценты белков, существенно изменяется по сравнению с этим показателем в кон-

трольной группе. При акушерской патологии содержание свободных рибосом, составляющее в норме ( $70,7 \pm 0,1\%$ ), достоверно снижается при пролонгированной и перенесенной беременности ( $p < 0,001$ ), водянке беременных ( $p < 0,05$ ), кратковременном течении легких форм нефропатии ( $p < 0,001$ ), СРД ( $p < 0,001$ ).

Содержание свободных рибосом увеличивается при тяжелых формах гестозов ( $p < 0,001$ ), длительном течении легких форм нефропатии ( $p < 0,001$ ), сочетанных гестозах — нефропатии на фоне ожирения ( $p < 0,001$ ) и гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ).

Количество мембраносвязанных рибосом, составляющее в контрольной группе ( $29,3 \pm 0,4\%$ ), достоверно снижается при тяжелых формах поздних токсикозов ( $p < 0,001$ ), длительно текущих нефропатиях легкой степени ( $p < 0,001$ ), нефропатии на фоне ожирения ( $p < 0,001$ ) и на фоне гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ).

Повышенное содержание мембраносвязанных рибосом отмечается при пролонгированной беременности ( $p < 0,001$ ), перенашивании беременности ( $p < 0,001$ ), кратковременном течении легких форм нефропатии, СРД ( $p < 0,001$ ).

Для дальнейшего выяснения особенностей рибосом плаценты в норме и при некоторых осложнениях беременности проведено сравнительное исследование седиментационных профилей свободных и мембраносвязанных рибосом. Распределение рибосомного материала в градиенте концентрации сахарозы, преимущественно синтезируемых при той или иной патологии, имеет важные отличия.

Во фракциях свободных рибосом в норме преобладают полирибосомы среднего размера, а мембраносвязанных — “тяжелые”. При кратковременном течении нефропатии I степени заметных различий в седиментационных профилях не обнаружено, в то время как длительное течение нефропатии I степени сопровождается увеличением количества полирибосом среднего размера в составе мембраносвязанных рибосом при сохранении типичного профиля свободных полирибосом.

Перенашивание беременности характеризуется значительным снижением количества “тяжелых” полирибосом в обоих препаратах.

Поскольку размер рибосом коррелирует с таковым синтезирующихся на них белковых молекул, указанные изменения седиментационных профилей свидетельствуют о глубоких перестройках белоксинтезирующей системы при различных осложнениях беременности.

### 5.3.1.4. Биоэнергетика и липидный метаболизм

Уровень гликогена в клетках плаценты контрольной группы достоверно снижается при кратковременно текущих нефропатиях легкой степени ( $p < 0,001$ ). Достоверное увеличение количества гликогена отмечено при следующих видах акушерской патологии: тяжелых формах нефропатии ( $p < 0,001$ ), перенашивании беременности ( $p < 0,001$ ), СРД ( $p < 0,001$ ), длительно текущих нефропатиях легкой степени ( $p < 0,001$ ) и пролонгированной беременности ( $p < 0,005$ ). Не отмечено различий по сравнению с нормой при водянке беременных. Сочетание нефропатии с экстрагенитальной патологией приводит к достоверному повышению уровня гликогена в плаценте при нефропатии у женщин с ожирением и нефропатии на фоне гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ).

Наблюдается последовательное увеличение данного показателя по мере перенашивания беременности: установлено достоверное различие в содержании гликогена при пролонгированной беременности по сравнению с контролем и при перенесенной по сравнению с пролонгированной. В группе беременных с гестозом уровень гликогена повышается в следующем порядке: легкие формы нефропатии (краткое течение), водянка беременных, легкие формы нефропатии (длительное течение), нефропатия у женщин с гипертонической болезнью.

В результате исследования активности ферментов окислительного фосфорилирования и пентозофосфатного цикла выявлены значительные различия в их содержании при акушерской патологии как в сравнении с контролем, так и между отдельными ее видами.

Активность СДГ в плацентах рожениц контрольной группы достаточно высока за счет скопления синего формазана по периферии ворсин, хотя встречаются участки с преобладанием зерен красного формазана. Четко очерчены базальные мембраны. При пролонгированной беременности наблюдается повышение активности СДГ: располагаясь по периферии ворсин, мелкозернистый синий формазан очень хорошо их очерчивает, они становятся как бы объемными; определяются зоны более компактного расположения зерен формазана. Перенашивание беременности сопровождается снижением активности СДГ вплоть до участков почти полного ее отсутствия. В тех зонах, где активность СДГ сохраняется, преобладает красный формазан, обнаруживаемый не только в эпителии ворсин, но и очагово в строме. При гестозах отмечено прогрессирующее снижение активности СДГ от умеренно выраженной при

водянке и кратковременном течении нефропатии I степени до значительной при длительном течении легких и тяжелых нефропатии, а также при сочетанных формах гестозов. Следует отметить особенно крупные участки с преобладанием красного крупнодисперсного формазана, в которых почти полностью отсутствует активность СДГ при длительно текущих легких и тяжелых формах нефропатии и сочетанных гестозах, в частности, при нефропатии на фоне гипертонической болезни. При СРД активность СДГ значительно снижалась с сохранением ее по периферии ворсин и преобладанием красного формазана по сравнению с контролем.

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плацентах контрольной группы была довольно умеренной, преобладали зерна синего мелкодисперсного формазана с локализацией по периферии ворсин, местами определялась диффузная мелкозернистость. При сравнении активности фермента у женщин с пролонгированной и перенесенной беременностью обнаружено, что активность ЛДГ в обеих группах сохранялась в пределах нормальных величин с обычной локализацией зерен формазана, хотя при перенесенной беременности чаще встречались участки неравномерного распределения активности с ее повышением в зонах сближения ворсин (инфаркты).

При гестозах наблюдалось повышение активности ЛДГ у рожениц всех групп, особенно при кратковременном течении легких форм нефропатии и сочетании нефропатии с ожирением. В этих случаях крупные скопления синего формазана определялись не только по периферии ворсин, но и в виде диффузного распределения зернистости. При СРД активность ЛДГ сохранялась на низком уровне (ниже контроля), обнаруживаясь только по периферии ворсин.

Активность МДГ в контрольной группе, хотя и не была высокой, определялась наличием синего мелкодисперсного формазана с локализацией по периферии ворсин. При пролонгированной и перенесенной беременности активность МДГ снижалась, сохраняясь за счет очагового расположения зерен красного формазана. Во всех группах гестозов наблюдалось прогрессирующее уменьшение активности МДГ с максимальным снижением при сочетании нефропатии и гипертонической болезни. Слабость родовой деятельности сопровождалась умеренным снижением активности и преобладанием красного формазана в виде скоплений.

Активность Г-6-ФД в плацентах контрольной группы рожениц была достаточно высокой, мелкодисперсный синий формазан равномерно распределялся по периферии ворсин. Как при переносе

шенной, так и при пролонгированной беременности активность Г-6-ФД снижалась вплоть до полного отсутствия в отдельных участках, а в тех зонах, где активность была сохранена, преобладал красный формазан. В группах с гестозами активность Г-6-ФД резко не изменялась, хотя распределение зерен формазана носило очаговый характер: от крупных скоплений до почти полного его отсутствия. Значительное снижение активности Г-6-ФД отмечено при СРД: активность сохранялась в основном за счет красного формазана, расположенного в виде отдельных скоплений, чередующихся с участками почти полного его отсутствия.

При исследовании липидного метаболизма также выявлены значительные изменения в содержании общих липидов при различных видах акушерской патологии. Достоверное увеличение содержания общих липидов в плацентах женщин с акушерской патологией отмечено при тяжелых формах гестозов ( $p < 0,001$ ), длительно текущей нефропатии легкой степени ( $p < 0,001$ ), перенашивании беременности ( $p < 0,001$ ), СРД ( $p < 0,001$ ), пролонгированной беременности ( $p < 0,05$ ) и водянке беременных ( $p < 0,05$ ). При сочетанных токсикозах наблюдается достоверное увеличение данного показателя: при нефропатии у женщин с ожирением ( $p < 0,001$ ) и у женщин с нефропатией на фоне гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ).

Важным представляется достоверное увеличение количества липидов в следующем порядке: контроль, пролонгированная и переносенная беременность.

При гестозах содержание общих липидов различно:

- при водянке беременных отмечено достоверное снижение этого показателя по сравнению с длительно текущими нефропатиями легкой степени и тяжелыми их формами;
- в группе нефропатии содержание общих липидов увеличивается в следующем порядке: легкие формы нефропатии (кратковременное и длительное течение), сочетанные токсикозы (нефропатия у женщин с гипертонической болезнью и на фоне ожирения), тяжелые формы нефропатий.

### **5.3.1.5. Содержание циклических нуклеотидов в плаценте**

Содержание цАМФ в плаценте после физиологических родов у здоровых женщин составляет ( $474 \pm 2$ ) пмоль/г ткани, что соответствует литературным данным. Увеличение этого показателя почти на 30% ( $p < 0,05$ ) отмечено при пролонгированной беременности, что свидетельствует об интенсификации адаптационных ме-

ханизмов. При переносенной беременности уровень цАМФ снижается на 36% ( $p < 0,05$ ), что указывает на истощение аденилатциклазной системы.

Исследование уровня цГМФ показало, что он не изменяется при пролонгированной беременности, но достоверно снижается при переносенной ( $p < 0,05$ ).

Отношение цАМФ/цГМФ, составляющее в контрольной группе  $31,7 \pm 0,2$ , достоверно увеличивается при пролонгированной беременности ( $p < 0,05$ ), оставалось высоким при перенашивании, т.е. было достоверно выше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), но на уровне пролонгированной ( $p < 0,05$ ). Это, вероятно, свидетельствует о сохранении регуляторной роли циклазных систем при указанных видах патологии.

Наиболее резкое снижение уровней цАМФ, цГМФ и их отношения наблюдается при СРД. Содержание цАМФ ниже по сравнению с контролем в 3 раза, цГМФ и соотношение цАМФ/цГМФ — почти в 2 раза. Такое аномальное содержание ЦН в плаценте может быть показателем истощения адаптационных механизмов и глубины патологического процесса как следствия дисрегуляторного состояния компенсаторных реакций (дезадаптации).

У женщин, страдающих гестозами, уровень цАМФ повышается на 17% ( $p < 0,05$ ) при водянке беременных и на 14% ( $p < 0,05$ ) при кратковременном течении нефропатического синдрома легкой степени.

В остальных группах с гестозами отмечено достоверное снижение уровня цАМФ в следующей последовательности: водянка беременных, нефропатия I степени краткого течения, длительно текущая нефропатия I степени, нефропатия I степени на фоне ожирения, нефропатия I степени на фоне гипертонической болезни, тяжелые формы нефропатии. Все различия при нефропатиях статистически достоверны.

Наблюдается заметное снижение уровня цГМФ при водянке беременных по сравнению с кратковременно текущей нефропатией I степени и тяжелыми формами нефропатии. Отмечено достоверное повышение уровня цГМФ при кратковременном течении нефропатии I степени по сравнению с остальными группами гестозов, включая сочетанные.

Кроме того, количество цГМФ у беременных с водянкой достоверно выше по сравнению с этим показателем при сочетанных токсикозах, в то время как достоверных различий между другими формами гестозов и сочетанными гестозами не установлено.

Отношение  $\alpha$ АМФ/ $\alpha$ ГМФ, составляющее в контрольной группе  $31,7 \pm 0,2$ , достоверно увеличивалось при водянке беременных ( $p < 0,05$ ) и сочетании нефропатии I степени с ожирением ( $p < 0,05$ ). При гестозах этот показатель снижается в следующем порядке: водянка беременных, нефропатия I степени на фоне ожирения, кратковременное и длительное течение легких форм нефропатического синдрома, нефропатия I степени на фоне зкое снижение индекса  $\alpha$ АМФ/ $\alpha$ ГМФ наблюдалось при СРД. Очевидно, гестозы сопровождается такими же выраженными дисрегуляторными клеточными процессами, как СРД.

### **5.3.1.6. Определение лизосомальной активности эндометрия при гестозах**

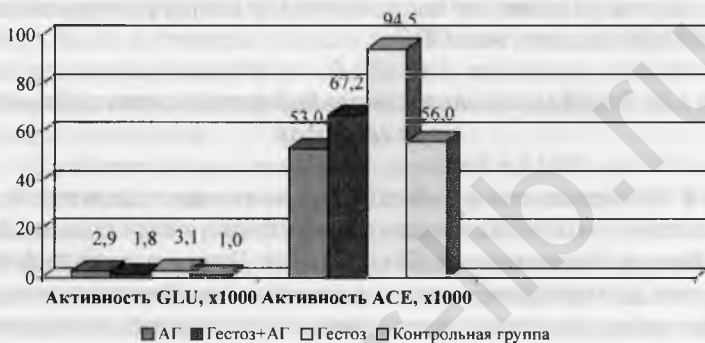
В последние годы большое внимание исследователей привлекают лизосомы — клеточные структуры, открытые в 1949 г. бельгийским биохимиком Christian de Duve, путем дифференциального центрифугирования различных клеточных гомогенатов. Лизосомы представляют собой высокоспециализированные внутриклеточные органеллы, примерно до 100 nm в диаметре, окруженные белково-липидной мембраной, снабженные широким набором гидролитических ферментов, предназначенных для внутри- и внеклеточной деградаци биологических макромолекул.

В настоящее время количество уже известных лизосомных ферментов приближается к 80. Деятельность лизосом перестали связывать только с патологическими процессами, они имеют важное биологическое значение как структуры, связанные с нормальной деятельностью клетки. Нарушение механизмов, регулирующих функцию лизосом, ведет к развитию разнообразных патологических процессов, при этом их участие в них может носить разный характер. “Болезни накопления” развиваются при отсутствии какого-либо ключевого переваривающего фермента.

В настоящее время известно, что протеолитические ферменты и их ингибиторы участвуют в регуляции циклических процессов, происходящих в репродуктивных органах, особая роль при этом также отводится лизосомам, имеющим важное биологическое значение как структур, связанных с нормальной деятельностью клетки. Известно, что при беременности изменяется активность лизосомальных ферментов (см. раздел 3.2.4.), но эти сведения фрагментарны и касаются единичных энзимов, В связи с этим представляется интересным определение взаимосвязи изменения лизосомальной активности эндометрия, инвазии трофобласта и беременности.

При исследовании активности лизосомальных энзимов в плазме крови (рис. 5.3.) выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение активности GLU во всех группах с гипертензионным синдромом.

Более выраженный рост ферментативной активности GLU был отмечен в группе с “чистым” гестозом: в 3,1 раза по отношению к контрольной группе и в 1,7 раза по отношению к группе с сочетанным гестозом. Уровень GLU в группе с артериальной гипертен-



**Рис. 5.3.** Уровень активности ферментов  $\beta$ -D-глюкуронидазы (GLU) и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы (ACE) в плазме крови

зией был в 1,6 раза выше по отношению к группе с сочетанным гестозом и в 2,9 раза по отношению к контрольной группе.

Более выраженный рост ферментативной активности ACE был отмечен в группе с чистым гестозом (в 1,8 раза по отношению к группе с артериальной гипертензией и в 1,7 раза по отношению к контрольной группе), в то время, как достоверных различий в других группах по отношению к контрольной выявлено не было.

Скорее всего, первичность генеза гипертензионного синдрома подразумевает включение адаптационно-компенсаторных механизмов организма еще до беременности, что позволяет сдерживать ферментативную агрессию. Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе с гестозом и в большей степени увеличивалась активность GLU.



### 5.3.1.7. Гистоструктура плацент и плацентарного ложа матки при "чистом" гестозе

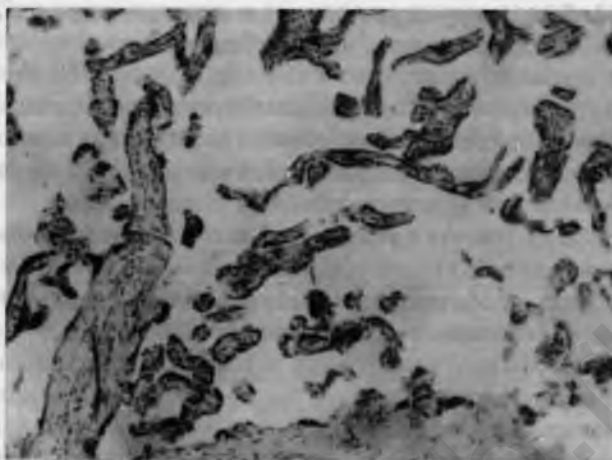
В данной группе (22 женщины) средняя масса плацент составила  $359 \pm 22$  г, однако при более подробном анализе отмечена выраженная диссоциация ее фактических значений: преобладали небольшие овальной формы плаценты с истонченными краями (масса 330–350 г). Вместе с тем, в 8-ми наблюдениях зарегистрированы относительно большие плаценты (масса 440–450 г) неправильной формы, с добавочными выбухающими дольками, но они были тонкими, особенно в краевых зонах. Преобладало центральное (75 %) или парацентральное (20 %) прикрепление пуповины, а также краевое и оболочечное (5%), которое отмечено как раз в крупных плацентах. В такой же степени характерной оказалась и диссоциация масс новорожденных: при среднем значении  $2870 + 160$  г (выраженная гипотрофия) отмечены колебания от 1480 до 3450 г.

Плодная поверхность была гладкой, преобладал магистральный тип ветвления сосудов (82,5 %), но изредка встречался рассыпной вариант, когда от основания пуповины отходило множество мелких сосудов.

Материнская поверхность отличалась неравномерным полнокровием, как правило, слитных котиледонов; инцизуры были неглубокими. По сравнению с контрольной группой обнаружены существенные отличия: намного чаще встречались участки кровоизлияний и тромбоза, которые проникали вглубь плацентарной ткани, что хорошо прослеживалось на параллельных разрезах плаценты. В 13 из 22 плацент (59 %) выявлялись мелкие сероватые очаги инфарктов. Практически во всех плацентах обнаруживался пылевидный кальциноз на материнской поверхности в виде мелкодисперсных белесоватых включений, проникающих вглубь котиледонов. Иногда во время разрезов плацентарной ткани возникал характерный хруст из-за обилия кальцификатов.

Пуповина по длине (45–60 см) и по строению сосудов не отличалась от контрольной группы, кроме того, что в первой группе в половине наблюдений выявлялась так называемая "тощая пуповина", с уменьшенным объемом вартонова студня.

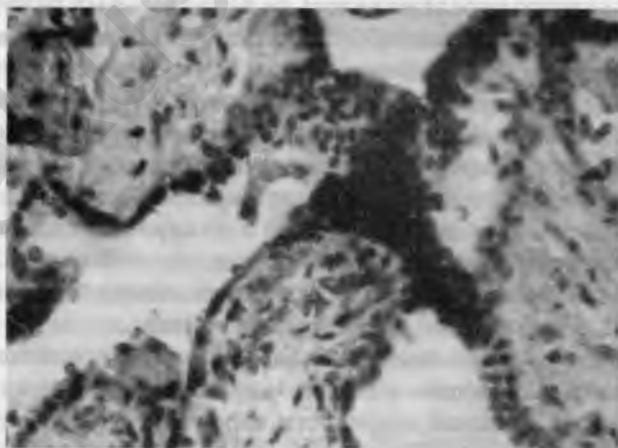
Гистологическое исследование плацент у женщин с "чистым" гестозом позволило выделить характерную доминирующую картину патологической незрелости ворсинчатого дерева — преобладание хаотичных, склерозированных мелких ворсин (рис. 5.4), которые содержали небольшое количество узких капилляров в центре стромы и редко контактировали с эпителием ворсин.



**Рис. 5.4.** Преобладание мелких, хаотично ветвящихся ворсин в плаценте при гестозе,  $\times 32$ . Окраска гематоксилином и эозином

При таких гистотопографических отношениях плодных капилляров и эпителиального покрова условия диффузии газов и питательных веществ из омывающей ворсины материнской крови были намного хуже, чем в контрольной группе плацент.

Морфологическим эквивалентом местной тканевой гипоксии стало значительное увеличение числа синцитиальных почек (рис. 5.5.), представленных скоплениями ядер синцитиотрофобла-



**Рис. 5.5.** Крупные синцитиальные почки — мостики между соседними ворсинами, базофилия составляющих ядер — маркеры местной тканевой гипоксии,  $\times 250$ . Окраска гематоксилином и эозином.

ста; многие из них соответствовали так называемым инволютивным формам почек, что свидетельствовало о хроническом характере местной гипоксии.

Сравнение морфологических показателей в контрольной и первой группе плацент подтвердило отмеченные выше признаки структурных изменений ворсинчатого дерева (табл. 21).

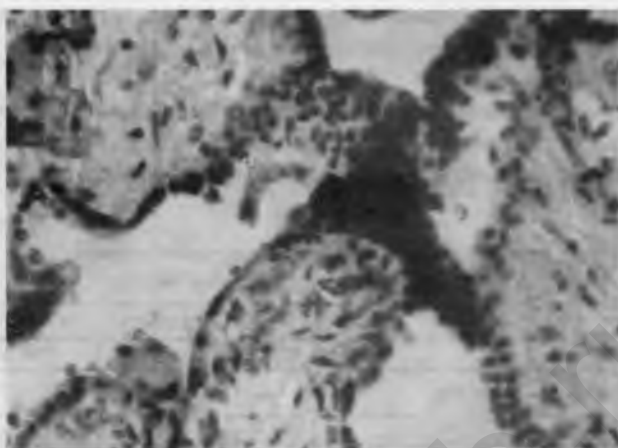
Таблица 21

Полуколичественная оценка морфологических показателей плацент при "чистом гестозе"

№	Морфологические показатели	Бальная оценка (M±m)	
		Здоровые женщины	"Чистый" гестоз
1	Межворсинчатый фибриноид	1,80±0,05	1,57±0,11
2	Псевдоинфаркты	0,80±0,01	1,51±0,19*
3	"Склеенные" ворсины	1,50±0,07	1,33±0,16
4	Истинные инфаркты	-	0,85±0,03*
5	Межворсинчатые кровоизлияния	0,60±0,01	1,2±0,26
6	Воспалительные изменения	-	-
7	Компенсаторный ангиоматоз	1,20±0,08	0,92±0,18
8	Синцитиальные почки	1,60±0,02	1,66±0,15
9	Активность периферического цитотрофобласта	1,20±0,08	0,98±0,19
10	Активность синцитиального цитотрофобласта	1,50±0,03	0,97±0,16
11	Просвет сосудов опорных ворсин	1,60±0,09	1,56±0,12
12	Специализированные терминальные ворсины	1,60±0,01	0,63±0,06*
13	Кальцификаты	1,40±0,01	1,80±0,18
14	Плацентарная недостаточность		I-II - 40% II - 60%

\* - достоверные изменения показателей

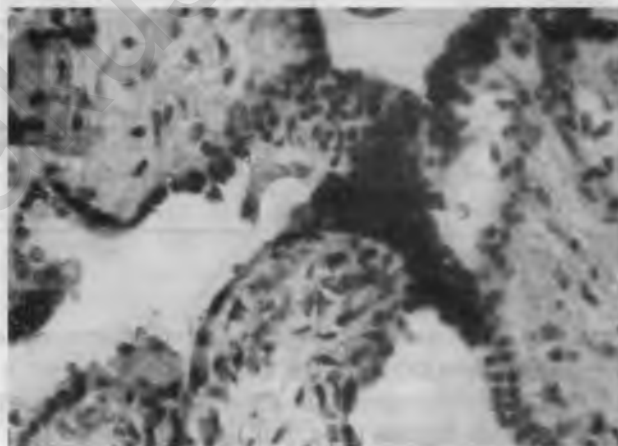
Мы видим, что, несмотря на примерно равные объемы межворсинчатого фибриноида, в микропрепаратах плацент с гестозом значительно чаще встречаются псевдоинфаркты — замурованные фибриноидом группы ворсин (рис. 5.6.), но сохраняющие частично эпителиальный покров и капиллярную сеть.



**Рис. 5.6.** Ворсины, замурованные фибриноидом, но сохраняющие частичный эпителий и капиллярную сеть, х32.  
Окраска гематоксилином и эозином

Однако в функциональном отношении ворсины в составе псевдоинфарктов несостоятельны, поскольку их не омывает материнская кровь, находящаяся в межворсинчатом пространстве, и они не участвуют в диффузионных процессах.

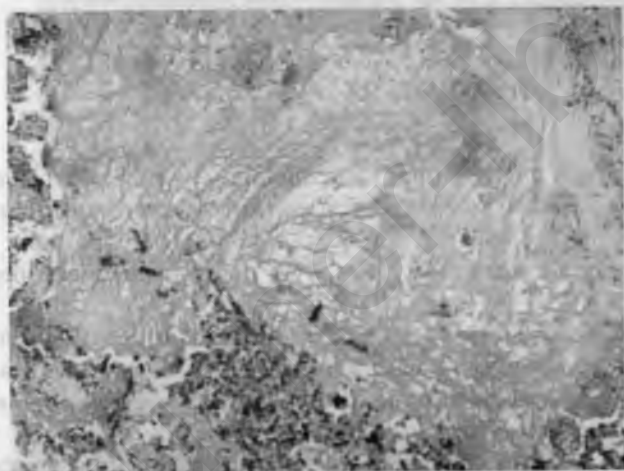
Характерным гистологическим признаком плацент при гестозах оказалась частая встречаемость небольших очагов истинных инфарктов плацентарной ткани (рис. 5.7.), когда в условиях



**Рис. 5.7.** Край истинного инфаркта с тотальным некрозом ворсин (вверху), х32.  
Окраска гематоксилином и эозином

локальной редукции маточно-плацентарного кровотока возникают участки тотального некроза всех структурных компонентов ворсин (они не окрашиваются гематоксилином и эозином). По накоплению периферических участков синцитиальных почек и кальцификатов можно судить, что многие инфаркты имеют определенную давность возникновения — порядка 2–3 недель, что подтверждает хронический характер гемодинамических нарушений, приведших к их образованию.

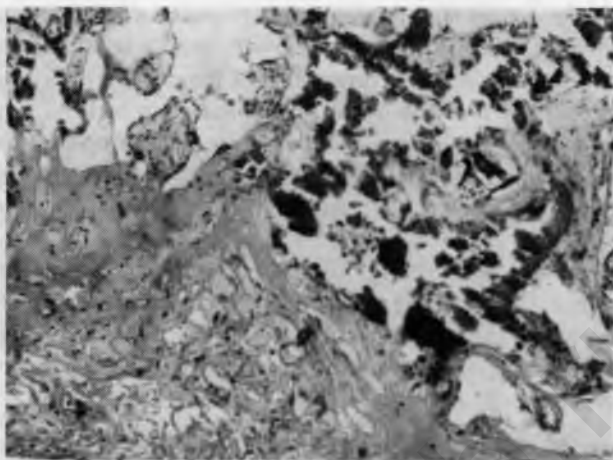
Столь же частыми гистологическими находками стали “старые” межворсинчатые тромбозы сетчатого строения (рис. 5.8.), которые по составляющим их нитям фибрина и полному гемолизу материнских эритроцитов соответствуют по давности возникновения 2–3 неделям.



**Рис. 5.8.** Сетчатая структура межворсинчатого тромба давностью 2-3 недели,  $\times 32$ . Окраска гематоксилином и эозином

Макроскопически выявленному кальцинозу материнской поверхности плаценты в полной мере отвечает частое выявление кальцификатов в суббазальной зоне (рис. 5.9.); чаще всего они локализовались в основании септ или в базальной пластинке.

При наличии столь выраженных структурных изменений ворсинчатого дерева плаценты у женщин с “чистыми” гестозами были слабо выражены компенсаторные реакции; это касалось двукратного уменьшения объема компенсаторного ангиоматоза, активности периферического цитотрофобласта и синцитиотрофо-



**Рис. 5.9.** Кальцификат в суббазальной зоне плаценты,  $\times 32$ .  
Окраска гематоксилином и эозином.

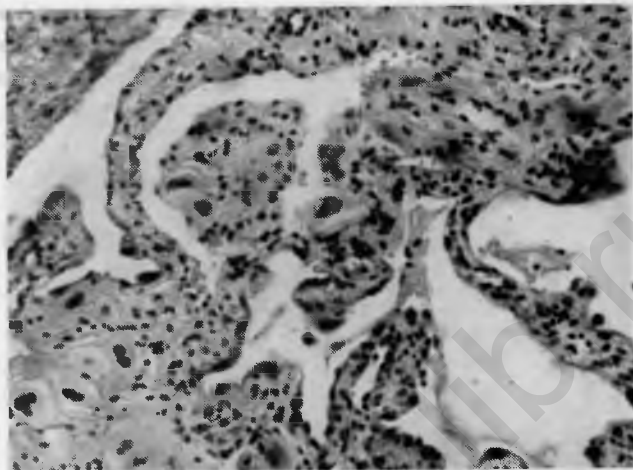
бласта ворсин — главных продуцентов плацентарных белков и гормонов, трехкратного уменьшения количества специализированных терминальных ворсин, максимально адаптированных к массивному трансплацентарному обмену в последний месяц беременности.

Следует особо подчеркнуть обнаружение противоположной по сравнению с контрольной группой плацент тенденции к сужению просвета сосудов в составе опорных ворсин, что снижает приток крови плода в капиллярное русло ворсин.

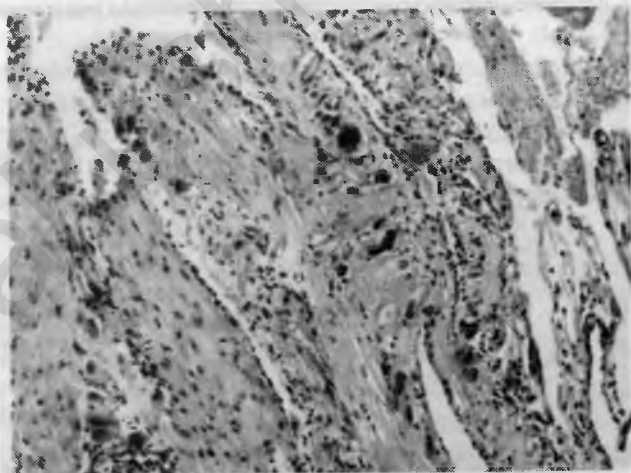
В итоге, если учитывать все изложенные выше морфологические находки, а также явную гипоплазию плацент у женщин с гестозом, то во всех наблюдениях следует констатировать наличие хронической ПН 1–2 степени (40%) и второй, более выраженной степени (60%). Патогенез хронической ПН у женщин с нефропатией складывается главным образом из нарушений маточно-плацентарной циркуляции крови, структурных повреждений ворсин плаценты и сопутствующих нарушений плацентарно-плодного кровообращения, реализуемых преимущественно в III триместре беременности.

В какой степени выявленной хронической ПН у женщин с “чистыми” гестозами соответствуют изменения плацентарного ложа матки? Для ответа на этот важный вопрос было исследовано 10 биоптатов плацентарного ложа, взятых во время операции кесарева сечения у женщин с нефропатией I или II степени.

У пациенток с гестозом выявлено поверхностное и менее плотное распределение многоядерных гигантских клеток (МГК) в пределах *d. basalis* и прилежащего миометрия (рис. 5.10, 5.11.), даже в центральной зоне плацентарного ложа.

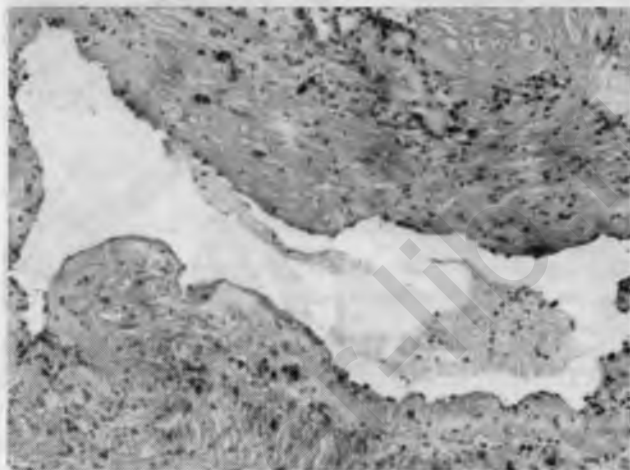


**Рис. 5.10.** Биоптат плацентарного ложа матки.  
Единичные многоядерные гигантские клетки в перегородках  
между эндометриальными железами *d. basalis*,  $\times 100$ .  
Окраска гематоксилином и эозином.

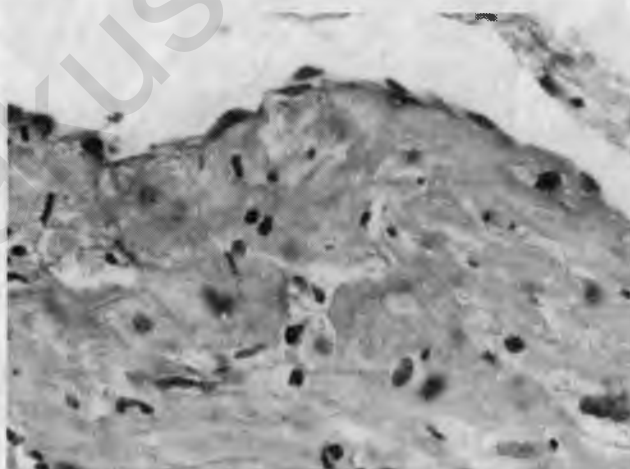


**Рис. 5.11.** Биоптат плацентарного ложа матки.  
Отдельные многоядерные гигантские клетки, проникающие  
между пучков миометрия,  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином

Возможно, их продвижению вглубь препятствовали сохранившиеся эндометриальные железы с атрофичным эпителием. По степени гестационной перестройки эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий (широкий просвет, полное замещение фибриноидом эластомышечных элементов и т.д.) можно говорить об адекватной первой волне инвазии цитотрофобласта (I триместр). Однако в некоторых из них (рис. 5.12, 5.13.) сохраняют-



**Рис. 5.12.** Биоптат плацентарного ложа матки. Эндометриальный сегмент маточно-плацентарной артерии с частично сохранным эндотелием,  $\times 32$ .  
Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 5.13.** Биоптат плацентарного ложа матки. Фрагмент — эндотелиальные клетки над массами фибриноида с исчезающими клетками цитотрофобласта,  $\times 250$ .  
Окраска гематоксилином и эозином.



ся участки эндотелиальных клеток, в составе фибриноида определяются только “тени” клеток интерстициального цитотрофобласта.

Наибольший интерес представляет констатация лишь частичной гестационной перестройки миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий (рис. 5.14, 5.15.).

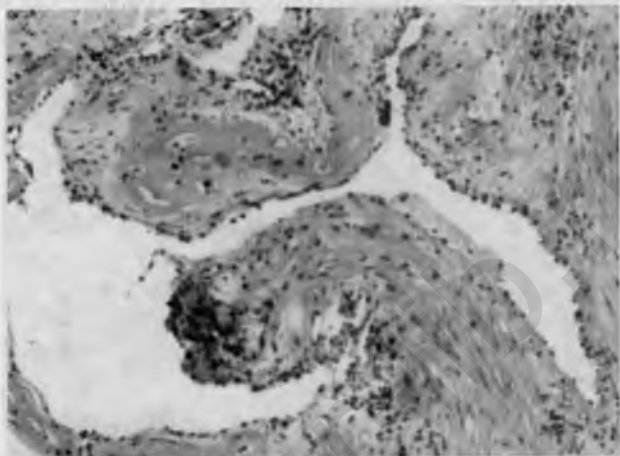


**Рис. 5.14.** Биоптат плацентарного ложа матки. Узкий просвет и сохранившийся эндотелий миометриального сегмента маточно-плацентарной артерии,  $\times 32$ .  
Окраска гематоксилином и эозином.

Так, на рис. 5.14 видно, что инвазивный процесс как бы не “дошел” до радиальной маточной артерии, поскольку в ее стенке определяются лишь отдельные клетки интерстициального цитотрофобласта. Протеолитической активности этих клеток явно не хватает для полного фибриноидного замещения эластомышечных компонентов, а сохранение эндотелиального покрова свидетельствует о слабой инвазионной способности внутрисосудистого цитотрофобласта — основного элемента второй волны инвазии (начало II триместра).

Таким образом, сравнивая особенности гистоструктуры плаценты и гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий у женщин с “чистыми” гестозами, можно с определенной достоверностью реконструировать ход событий в маточно-плацентарном комплексе. Имеются весомые доказательства того, что первая волна инвазии цитотрофобласта приводит к полной гестационной перестройке СА в пределах d. basalis и обеспечивает адекватный приток материнской крови в межворсинчатое пространство ранней

плаценты, способствуя ее анатомическому становлению. Между тем, вторая волна инвазии цитотрофобласта осуществляется не в полном объеме, вероятно, вследствие недостаточной активности внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта в проксимальные отделы радиальных МА.



**Рис. 5.15.** Биоптат плацентарного ложа матки.

Частичное замещение фибриноидом стенки радиальной маточной артерии,  $\times 100$ .  
Окраска гематоксилином и эозином.

#### **5.3.1.8. Оценка предсуществующей гипертонии при гестозах**

При доплерометрическом исследовании кровотока в МА, АП и СМА плода выявлен ряд изменений. Характерно, что у беременных с предсуществующей гипертонией достоверные изменения ПИ наблюдались лишь в МА.

Выявленные изменения кровотока при артериальной гипертонии коррелировали с гистологическими находками — выражены компенсаторные реакции в виде ангиоматоза ворсин, проявляющегося в обычном количестве синцитиальных почек, т.е. отсутствии признаков местной гипоксии.

Регистрация численных значений кровотока в МА (в частности, ПИ) в III триместре показала достоверное ( $p < 0,05$ ) его повышение при всех вариантах гипертензивного синдрома. Более выраженное снижение плацентарной перфузии, проявляющееся в повышении ПИ в АП и уменьшении показателей кровотока в пупочной вене плода, наблюдалось при гестозе и его сочетании с хрониче-

ской артериальной гипертензией. Гистологически выявленное сужение просвета сосудов, слабый ангиоматоз, слабая активность периферического цитотрофобласта, — все это свидетельствует о незначительных компенсаторных реакциях.

Оценка активности лизосомальных ферментов в плазме крови показала достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение активности обоих ферментов в основных группах, за исключением группы беременных с предшествовавшей хронической артериальной гипертензией, у которых отмечена тенденция к снижению активности АСЕ.

Изменение уровня ПАМГ — индикатора функции децидуальной ткани, в обследуемых группах носило неоднородный характер. У беременных с предсуществующей гипертензией не отмечалось достоверных отличий сывороточных концентраций ПАМГ по сравнению с контролем. При гестозе отмечалось его снижение, а в случаях сочетания гестоза с гипертонической болезнью концентрация ПАМГ, напротив, возрастала, но не превышала 70 нг/мл, причем максимальные значения содержания ПАМГ в сыворотке крови были характерны для женщин с декомпенсированной хронической ПН с ЗРП. Наши результаты подтвердили данные, полученные С. Giudice и соавт., о повышении уровня ПАМГ в сыворотке при тяжелых формах гестоза.

При сочетании гестоза с артериальной гипертензией нарушения продукции белков ПАМГ и ТБГ, по всей видимости, имеют место уже в I триместре, что сочетается с неполной гестационной перестройкой части эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий.

При исследовании сывороточной концентрации ТБГ — специфического маркера функции синцитиотрофобласта выявлено достоверное снижение его активности у всех пациенток с гипертензивным синдромом. Наиболее выраженные отклонения ТБГ отмечались у пациенток с гестозом, в то время, как при его сочетании с хронической артериальной гипертензией отклонения носили менее выраженный характер. Наиболее неблагоприятным критерием при гипертензионном синдроме явилось одновременное повышение уровня ПАМГ и снижение ТБГ в сыворотке крови в третьем триместре беременности.

При морфологическом исследовании плацент у беременных с предсуществующей гипертензией выявлена патологическая незрелость ворсин — преобладали промежуточные дифференцированные ворсины со слабой их васкуляризацией; отмечалась персистенция промежуточных ветвей при очевидной редукции самых многочисленных, терминальных ворсин; наблюдались ранние, ини-

циальные фазы формирования псевдоинфарктов. В этой группе наблюдались наиболее выраженные компенсаторные реакции в виде ангиоматоза ворсин, следствием чего явилось отсутствие морфологических признаков местной гипоксии. В плацентарном ложе матки выявлялась полная гестационная перестройка эндометриальных сегментов, т.е. имела место адекватная первая волна инвазии цитотрофобласта.

Анализ плацент и плацентарного ложа матки в группе женщин с сочетанным гестозом наглядно продемонстрировал сочетанный характер поражения плацентарной ткани и маточно-плацентарных артерий. Комплексное действие первичной и вторичной артериальной гипертензии обусловило ранние нарушения цитотрофобластической инвазии, еще на этапе первой волны, поскольку отмечены признаки неполной перестройки в части эндометриальных сегментов. По совокупности выявленных нарушений в плаценте и плацентарном ложе матки, а также степени выраженности хронической ПН следует констатировать наибольшую тяжесть течения беременности у этих женщин.

### **5.3.2. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты**

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) занимает одно из ведущих мест среди причин, оказывающих влияние на уровень материнской и перинатальной смертности. По данным литературы, частота ПОНРП колеблется без тенденции к снижению в пределах 0,1–1,4% всех родов.

Вопросами этиологии и патогенеза ПОНРП на протяжении последних лет занимались многие исследователи. Но, несмотря на значительное количество экспериментальных и клинических исследований, нельзя считать выясненными как этиологию, так и патогенез ПОНРП, многие стороны этой патологии остаются неизученными.

По результатам выполненных в 60–70 годы XX века исследований, первостепенную роль в развитии ПОНРП играет изменение сосудистой системы всего организма беременной. Большинство авторов, занимавшихся этой проблемой в 80-е годы, считали, что важным фактором являются гемодинамические и микроциркуляторные нарушения в маточно-плацентарном круге кровообращения, вследствие чего нарушаются важнейшие функции всей фетоплацентарной системы. По мнению ряда авторов, местная и общая васкулопатия может быть вызвана экстрагенитальной патологией: хронической анемией, особенно в сочетании с гестозами; сердечно-

сосудистыми заболеваниями; нарушением жирового обмена; хроническими нефритами; сахарным диабетом и т.д. Особое место отводится изменениям сосудистой стенки при гестозах. Многочисленные сторонники этой теории считают, что гестозы являются основным патогенетическим фактором преждевременной отслойки плаценты.

При гестозах повышается содержание серотонина и других биогенных аминов в крови, что приводит к спазму маточно-плацентарных, почечных и пупочных сосудов и, как следствие, к возникновению одного из первых “порочных кругов”. Важным звеном в патогенезе ПОНРП считают нарушение ПОЛ (снижение антиоксидантных свойств сыворотки), что способствует появлению в мембранах клеток свободных радикалов, увеличивающих вязкость липидного бислоя клеток, нарушению проницаемости клеточных мембран и изменению реологических свойств клеток, повышению тонуса сосудов. В итоге формируется комплекс изменений, лежащий в основе патогенеза нефропатии.

Одной из последних является концепция, трактующая гестационную гипертензию как болезнь эндотелия сосудов (снижение синтеза и секреции сосудистой стенки). В литературе имеются данные о связи повышенной секреции эндотелинов с некоторыми видами акушерской патологии: гестозами, преждевременными родами, гипотрофией плода. Благоприятный исход беременности в значительной степени зависит от адекватности адаптации различных компонентов сердечно-сосудистой системы к гипертензии, в том числе сосудистой стенки с эндотелием. Эндотелий синтезирует ряд медиаторов, играющих ключевую роль в ауто- и паракринной регуляции сосудистого тонуса, а именно простагландин, эндотелий-релаксирующий фактор, эндотелин, ангиотензин 1 и 2. Изменения периферического кровообращения при гестозах имеются не только в маточно-плацентарном кровотоке, но и в жизненно важных органах — печени, почках, мозге, легких.

Другие исследователи считают, что гестозы не всегда являются причиной развития ПОНРП и существуют какие-то другие факторы, способствующие возникновению этого осложнения беременности. Определенное значение в качестве “разрешающего” фактора имеют механические причины: физическое напряжение, короткая пуповина, травма, поздний разрыв плодных оболочек, быстрое излитие околоплодных вод при многоводии, дискоординация родовой деятельности, передозировка окситоцина. “Фоновыми” заболеваниями, для развития ПОНРП является привычное невынашивание, которое встречается в 21,7% случаев преждевременное

созревание плаценты — в 83,0%. Угроза прерывания беременности вследствие повышения тонуса маточной мускулатуры ведет к снижению эластичности маточных сосудов, увеличению сосудистого сопротивления артерий и затруднению венозного оттока в маточном бассейне. Это приводит к уменьшению объема маточного кровотока, что является морфологическим субстратом первичной, или ранней ПН. Существует мнение о важной роли ДВС-синдрома как универсального общепатологического феномена в развитии ПОНРП. Ряд авторов полагают, что отслойке плаценты предшествует внутрисосудистое свертывание крови в сосудах матки и плаценты. По их мнению, внутрисосудистое свертывание крови в МПО приводит к отложению на материнской части плаценты микросвертков фибрина, нарушающих межворсинчатое кровообращение, что предшествует отслойке плаценты. Они считают, что хронический ДВС-синдром при ПОНРП переходит в острую форму. Вследствие истощения фибринолитической системы не происходит растворения микросвертков, что ведет к обструкции микрососудов. Они же предполагают и другой вариант коагулопатии, развивающийся при достаточной активности фибринолитической системы и клинически проявляющийся генерализованным кровотечением. Наряду с этим существует мнение, что нарушение гемокоагуляции является следствием, а не причиной ПОНРП.

Высказывается предположение, что коагулопатия возникает во всех случаях ПОНРП, но она может купироваться и быть выражена только при тяжелых формах заболевания. Исследования показали, что при ПОНРП имеют место изменения в системе гемостаза в виде подострой и хронической форм синдрома ДВС, что позволяет высказать предположение о важной роли нарушения коагуляции в развитии этой патологии.

Таким образом, роль сосудистых повреждений в возникновении ПОНРП не вызывает сомнений, но, вместе с тем, в практике достаточно часто отмечаются случаи ПОНРП у первородящих женщин при отсутствии выраженных сосудистых изменений. ПОНРП чаще возникает при воспалительно-дистрофических процессах в матке и плаценте. Наличие острого и хронического воспалительных процессов с тромбозом, склерозом, облитерацией просвета сосудов и очаговыми разрастаниями соединительной ткани; периваскулярными инфильтратами, состоящими из лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофильных лейкоцитов рассматривается как один из механизмов ПОНРП. Следовательно, основное место в патогенезе ПОНРП отдается изменению состояния сосудистой системы (особенно маточно-плацентарного кровообращения). Вместе

с тем, природа деструкции ткани и роль соответствующих структурных нарушений в патогенезе данного заболевания до настоящего времени остаются неясными. В этом плане демонстративна оценка возможных причин преждевременной отслойки плаценты, проведенная Benirschke К., Kaufmann Р. (1990), при этом в 13,3 % отмечено сочетание ПОНРП с гестозами, в 11% — с невынашиванием, в 5,9 % — с *pl. circumvallata* и, что характерно, в 73,4 % случаев причины остались невыясненными.

До настоящего времени не изучены физиология и патология плацентарного ложа матки и ее значение в патогенезе ПОНРП.

### **5.3.2.1. Сонографическая фето- и плацентометрия при ПОНРП.**

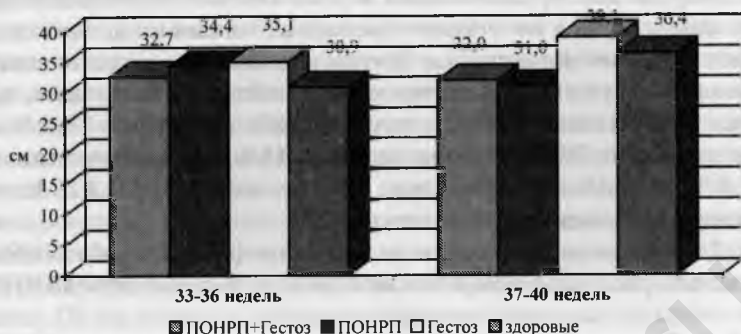
Всем обследованным беременным и роженицам при поступлении в стационар проводилась ультразвуковая фето-и плацентометрия.

Фетометрия у женщин, беременность которых протекала без гестоза, как в основной, так и в контрольной группах, свидетельствовала о нормальном росте и развитии плода и лишь у 10 (6,8%) , а у 5 (3,4 %) женщин соответственно была диагностирована ЗРП.

Отставание от соответствующего срока гестации на 1–2 недели (I ст. ЗРП) диагностировано у 3 (1,98 %) беременных с гестозом в контрольной группе, а в основной — у 5 (3,31%); на 3–4 недели (II ст. ЗРП) соответственно у 2 (1,32%) и 3(1,98%) женщин. III ст. ЗРП (отставание на 5 и более недель) была выявлена у 2 (1,32%) женщин с ПОНРП с сочетанием анемии и гестоза. При этом у беременных основной группы ЗРП диагностировалась в два раза чаще, чем в основной, в то время как достоверных различий частоты выявления ЗРП по подгруппам у обследованных женщин выявлено не было.

Определение места прикрепления плаценты показало, что наиболее часто в обеих группах плацента располагалась по передней стенке матки (57,5%), по задней стенке — у 38,4 %, что затрудняло диагностику ПОНРП и являлось показанием к проведению исследования влагалищным датчиком. Расположение плаценты в дне было выявлено у 0,7% женщин в основной группе и у 3,4% — в контрольной.

Средняя толщина плаценты в обеих группах колебалась в пределах от  $30,9 \pm 0,59$  мм до  $36,7 \pm 0,58$  мм (рис. 5.16.).



**Рис. 5.16.** Толщина плаценты при ультразвуковом исследовании

При этом I ст. зрелости плаценты в III триместре беременности у женщин в контрольной группе с гестозом и ЗРП была диагностирована в 9 (5,96%) случаях и в 6 (3,97%) — у беременных с гестозом и ПОНРП. Наиболее часто выявлялась II степень зрелости плаценты у беременных с нормотрофией плода во всех группах и была соответственно в 30,46% и 2,64% случаев в основной группе и в 32,45% и 17,88% случаев в контрольной группе.

III степень зрелости плаценты при ЗРП была выявлена у 2 (1,32%) женщин с гестозом в основной группе и у — 7 (4,63%) в контрольной (рис. 5.17.).



**Рис. 5.17.** Задержка развития плода и степень зрелости плаценты



Проведенные нами ультразвуковые исследования показали, что при гестозе чаще диагностировали I и III ст. зрелости плаценты, что коррелировало с частотой развития ПН и ЗРП различной степени тяжести в обеих группах.

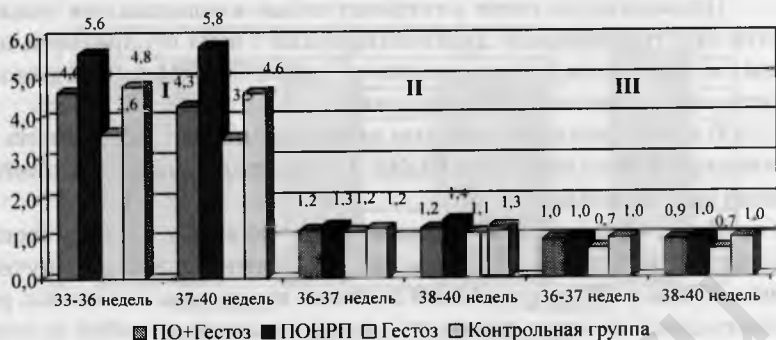
В то же время полученные данные не позволили выявить зависимость частоты развития ПОНРП от расположения, толщины и степени зрелости плаценты.

При проведении УЗИ плаценты у женщин с клиническим диагнозом ПОНРП с кровавыми выделениями из половых путей в течение суток у 19 из них (12,58 %) были выявлены гематомы, располагающиеся по краю плаценты, представляющие собой эконегативные участки с “нежными” экопозитивным включениями между материнской поверхностью плаценты и стенкой матки размерами от 25,8 x 32,5 мм до 61,3 x 43,6 мм. В 11 (7,28%) случаев на фоне характерной клиники ПОНРП при УЗИ определялась гипозоногенная полоса по краю плаценты толщиной  $25,2 \pm 5,6$  мм без характерных эхографических признаков ретроплацентарной гематомы. У 5 (3,4%) женщин при расположении плаценты по задней стенке матки при первом УЗИ эхографических признаков отслойки плаценты выявлено не было, а прекратившиеся кровавые выделения из половых путей и отсутствие родовой деятельности позволили провести наблюдение в динамике. В 1 (0,66%) случае диагнос ПОНРП был отвергнут, а у 4 (2,66%) женщин при повторном исследовании через сутки с использованием влагалищного датчика были выявлены эхографические признаки отслойки плаценты.

У 24 (15,89%) пациенток, направленных на УЗИ с диагнозом ПОНРП, выявлены эхографические признаки ретроплацентарной гематомы, представляющие собой скопление элементов повышенной эхогенной плотности с гипозоногенными участками и эконегативными “полосами” по периферии диаметром от 43,8 до 118,7 мм. По степени интенсивности экопозитивных включений в ретроплацентарной гематоме давность отслойки плаценты интерпретировалась от 1 до 3-х суток, что в 84,6% случаев была подтверждена при морфологическом исследовании наличием сгустков крови, полученных с плацентарного ложа при операции кесарева сечения.

У беременных с гестозом СДО в 36–37 недель беременности снижался до  $2,64 \pm 0,06$ ; ПИ в динамике беременности в подгруппах с гестозом соответствовал показателю без гестоза. Достоверных различий значений скоростей кровотока в АП в основной и контрольной группах выявлено не было ( $p = 0,05$ ).

Численные значения кривых скоростей кровотока в аорте плодов представлены на рис. 5.18.



**Рис. 5.18.** Показатели кровотока в аорте плодов

I — систоло-диастолическое отношение (СДО) в аорте плодов;

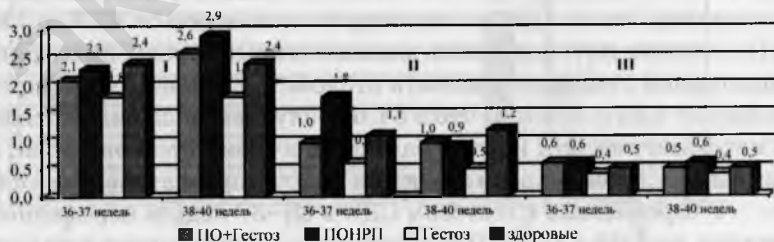
II — пульсационный индекс в аорте плодов;

III — индекс резистентности в аорте плодов.

При исследовании кровотока в аорте плодов нами установлено достоверное повышение индексов периферического сопротивления у беременных с ПОНРП без гестозов по сравнению с аналогичной подгруппой в контрольной группе.

У беременных с гестозом индексы периферического сопротивления: СДО, ПИ и ИР — были достоверно выше, чем у беременных без гестоза как в основной, так и в контрольной группах.

Для комплексной оценки маточно-плацентарного кровообращения исследовали кровотоки в МА. Численные значения кривых скоростей кровотока в МА представлены на рис. 5.19.



**Рис. 5.19.** Показатели кровотока в МА

I — СДО в МА;

II — ПИ в МА;

III — ИР в МА.

В контрольной группе беременных с гестозом о нарушениях маточно-плацентарного кровотока свидетельствовали увеличения СДО с 1,79 до 1,86; ПИ с 0,56 до 0,57 и ИР с 0,42 до 0,44 по сравнению с обеими подгруппами женщин, беременность которых протекала без гестоза. Более выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока были выявлены у беременных с ПОНРП на фоне гестоза, о чем свидетельствовали повышения СДО с 2,09 до 2,64; ПИ до 1,42 и ИР до 0,72.

Сопоставление данных кровотока в МА и сосудах плода позволило выявить патогенетические варианты ПН у беременных с гестозом, когда первично происходит нарушение маточно-плацентарного кровотока, а затем в патологический процесс вовлекается кровоток в АП и особенно аорты плода. При этом достоверных изменений кровотока в МА и сосудах плода при ПОНРП у женщин без гестоза не было выявлено ни в одном наблюдении. Снижение показателей кровотока в сосудах пуповины на 81,4% и более сопровождалось развитием ЗРП II–III ст. у женщин с гестозом как в основной, так и в контрольной группах, которые, более чем в половине наблюдений, сочетались с хронической гипоксией плода. Признаки страдания плода были выявлены при увеличении показателей периферического сосудистого сопротивления в аорте плода на 20% и более (СДО — 5,62; ПИ — 1,32; ИР — 0,79) в 37–38 недель беременности.

СДО, превышающее нормативные показатели для соответствующего срока беременности, является характерным признаком нарушения плодово-плацентарного кровообращения и выражается снижением уровня диастолического компонента на доплерограммах у женщин с гестозом. Такие нарушения касаются не только АП, но и МА при относительно удовлетворительном состоянии плода.

У 2 женщин с ПОНРП на фоне гестоза при обширной ретроплацентарной гематоме с выраженным структурным компонентом, говорящем о длительности ее формирования, прогрессирующие нарушения в плодово-плацентарном звене выражались, прежде всего, в изменении пульсационного характера кровотока в АП: диастолический кровоток отсутствовал или становился ретроградным, т.е. изменялся обычный поступательный тип кровотока в течение сердечного цикла. Усугубление нарушений гемодинамики плода у этих женщин характеризовалось также дальнейшим изменением кровотока в аорте плода. Нарушение аортального кровотока проявлялось прогрессирующим снижением диастолического компонента кровотока вплоть до его отсутствия.

При исследовании кровотока в СА центральной и периферической областей плацентарного ложа методом цветового доплеровского картирования и метода пульсирующей доплеровской волны доплерометрическое “окно” располагали непосредственно над плацентой в зоне повышенной эхогенности и вычисляли СДО, ИР и ПИ.

В контрольной группе у женщин с неосложненной одноплодной беременностью при доплерометрическом исследовании кровотока в СА был обнаружен в центральных участках плацентарного ложа в 91,73% случаев, в то время как в периферических областях он выявлялся в каждом исследовании. Кровоток в СА характеризовался низкой пульсацией, высокими диастолическими скоростями и имел двухфазный спектр. При этом средние значения СДО, ИР и ПИ в артериях центральной части плацентарного ложа были значительно ниже по сравнению с его периферией и составили соответственно  $1,53 \pm 0,11$ ;  $0,36 \pm 0,01$ ;  $0,42 \pm 0,02$  и  $1,95 \pm 0,15$ ;  $0,37 \pm 0,03$ ;  $0,57 \pm 0,03$  (рис. 5.20).



Рис. 5.20. Показатели кровотока в СА при доношенной беременности  
 I — СДО в СА плацентарного ложа;  
 II — ПИ в СА плацентарного ложа матки;  
 III — ИР в СА плацентарного ложа.

В то же время у женщин контрольной группы, беременность которых протекала на фоне гестоза, отмечено достоверное снижение диастолического компонента кровотока в СА центральных участков плацентарного ложа, однако при этом сохранялась разница значений СДО; ИР и ПИ с аналогичными показателями в периферической части плацентарного ложа ( $1,77 \pm 1,82$ ;  $0,29 \pm 0,33$ ;  $0,53 \pm 0,49$  и  $1,87 \pm 0,06$ ;  $0,34 \pm 0,02$ ;  $0,59 \pm 0,01$  соответ-

ственно). В первой подгруппе женщин с ПОНРП отмечено достоверное увеличение ( $p < 0,01$ ) показателей сосудистого сопротивления в СА по сравнению с аналогичной подгруппой в группе сравнения, что также коррелировало с изменениями кровотока в МА. При этом значения СДО, ИР, ПИ в центральной части плацентарного ложа приближались к аналогичным значениям скорости кровотока СА по периферии ( $2,07 \pm 2,21$ ;  $0,35 \pm 0,27$ ;  $0,64 \pm 0,34$  и  $2,1 \pm 0,17$ ;  $0,38 \pm 0,11$ ;  $0,68 \pm 0,01$  соответственно). В этой подгруппе краевая отслойка плаценты была отмечена у 63,7% женщин, а формирование ретроплацентарной гематомы — в 36,3% случаев.

Изменения кровотока в СА у женщин с ПОНРП на фоне гестоза характеризовались сохранением высокого сосудистого сопротивления по всей поверхности плацентарного ложа, при этом величины ИР в СА по периферии и в центре плацентарного ложа ( $0,36 \pm 0,09$  и  $0,39 \pm 0,04$ ) не имели достоверных различий ( $p = 0,05$ ), а значения СДО и ПИ в периферических СА максимально приблизились к аналогичным величинам в центральных СА ( $2,17 \pm 1,26$ ;  $0,69 \pm 0,12$  и  $2,23 \pm 0,05$ ;  $0,72 \pm 0,02$  соответственно). Для данной подгруппы женщин было характерно более частое (87,3%) формирование ретроплацентарной гематомы, и лишь в 2,7% случаев диагностировалась краевая отслойка плаценты.

Таким образом, доплерометрическое исследование позволило установить достоверные отличия женщин с осложненной беременностью от таковых контрольной группы в III триместре беременности, а именно при преждевременных родах и нефропатии I–II степени установлено повышение ИП в АП, СА, МА, причем при нефропатии I–II степени увеличение периферического сопротивления было, прежде всего, в СА; в то время как при ПОНРП отсутствовали изменения периферического сосудистого сопротивления в АП и МА на фоне его увеличения в СА.

Беременность на фоне экстрагенитальных заболеваний характеризовалась повышением ПИ в МА уже в I триместре, с последующим повышением периферического сопротивления в СА.

Осложненная беременность в сочетании с экстрагенитальными заболеваниями, в отличие от подгруппы с “чистым гестозом”, характеризовалась первичным повышением ПИ в МА, с последующим повышением периферического сопротивления в СА.

В то же время при сочетанных формах гестоза степень повышения сосудистого сопротивления в СА, МА была примерно одинаковой.

Характерно, что при ПОНРП у женщин без гестоза достоверных изменений кровотока в МА и сосудах плода не было выяв-

лено. Сопоставление данных кровотока в МА и сосудах плода позволило выявить патогенетические варианты ПН у беременных с гестозом, когда первично происходит нарушение маточно-плацентарного кровотока, а затем в патологический процесс вовлекается кровоток в АП и особенно аорты плода, что усугублялось ПОНРП.

Комплекс ультразвуковых диагностических методов исследования фето-плацентарного комплекса позволил сделать заключение *о наличии факторов, предрасполагающих к ПОНРП, существенно отличающих основную группу от контрольной. К таким факторам относятся изменения гемодинамики в сосудах плацентарного ложа матки, следствием чего является достоверное увеличение ( $p < 0,001$ ) показателей сосудистого сопротивления в СА как на периферии, так и в центральной его части, регистрирующиеся в первом и втором триместрах беременности.*

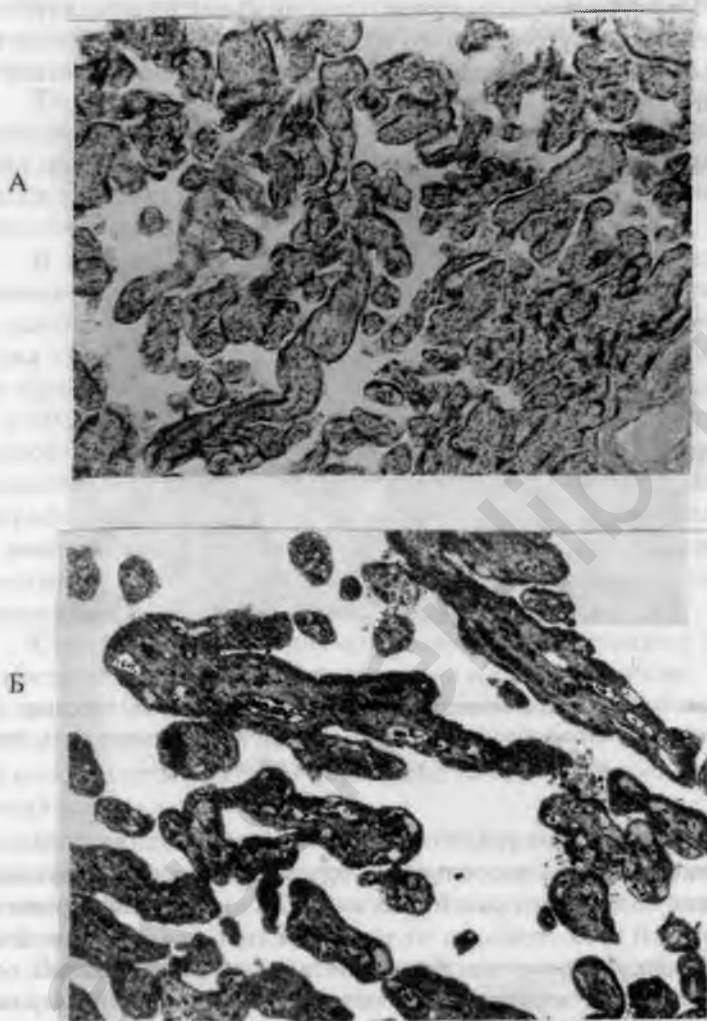
Стандартными показателями риска развития ПОНРП следует считать изменения кровотока в СА, которые характеризуются нивелированием различий значений СДО, ИР и ПИ во всех областях плацентарного ложа.

В то же время нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения не носят специфического для ПОНРП характера, а отражают наличие острой или хронической ПН и степени ее выраженности.

### **5.3.2.2. Патоморфология ворсин и ультраструктура щеточной каймы при ПОНРП.**

При ПОНРП в плацентарной ткани диагностированы иные соотношения вариантов относительной и патологической незрелости ворсин, чем при физиологической беременности и родах: чаще всего выявлялся вариант патологической незрелости (55%) — хаотичные незрелые, склерозированные ворсины (рис. 5.21 А, Б). В микропрепаратах преобладали мелкие, беспорядочно ветвящиеся ворсины. Кроме нарушения четкого дихотомического ветвления, в этих ворсинах отмечено разрастание соединительной ткани стромы и редукция капиллярного русла.

Параллельно выявлено истончение эпителиального покрова склерозированных ворсин. Электронно-микроскопическая картина существенно дополнила вышеописанные находки: так, под атрофичным синцитиотрофобластом обнаружено значительное утолщение базального слоя эпителия за счет включения в его состав коллагеновых волокон (рис. 5.22). В узком подлежащем капилляре едва уместается эритроцит плода, а в окружении капилляра виден гипертрофированный перицит и уплотнение межклеточного ма-



**Рис. 5.21.** Патоморфология варианта незрелости плаценты — доминирование хаотичных склерозированных ворсин  
А) преобладание мелких, склерозированных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ ;  
Б) полутонкий срез: обеднение капиллярного русла и разрастание стромы этих ворсин. Окраска толуидиновым синим,  $\times 200$ .

трикса. Незначительный приток плодной крови в капиллярное русло при наличии утолщенного плацентарного барьера свидетельствовал об ослаблении диффузионных свойств мелких ветвей ворсинчатого дерева.



**Рис. 5.22.** Электроннограмма мелкой склерозированной ворсины: Атрофия синцитиотрофобласта, под ним — утолщение базального слоя, ниже — узкий капилляр с эритроцитом плода,  $\times 2500$ .

На втором месте (30%) по частоте выявления оказался вариант относительной незрелости — диссоциированное развитие котиледонов: отмечалась различная картина созревания ворсин в котиледонах. В некоторых из них встречались участки хаотичных склерозированных ворсин, но с обязательным выявлением в соседних котиледонах ворсин, соответствовавших доношенному гестационному сроку. Иными словами, речь идет об относительном отставании созревания ворсин в одних котиледонах и компенсаторном увеличении числа терминальных ворсин в других участках плаценты.

На третьем месте (15%) по частоте гистологической диагностики представлен вариант патологической незрелости — преобладание промежуточных дифференцированных ворсин, когда в микропрепаратах доминировали длинные ворсины, отходящие от опорных ветвей; они не давали мелких, боковых ворсин, которые в контрольной группе женщин составляли подавляющее большин-



ство. Редукция самых мелких, терминальных ворсин и уменьшение в них капилляров также способствовало общему уменьшению дифференцированной функции плаценты.

Таким образом, при ПОНРП выявлены патологическая незрелость ворсинчатого дерева, склероз стромы ворсин и явная редукция капиллярного русла во всех наблюдениях, поскольку плаценты, в которых ворсины соответствовали бы гестационной норме, отсутствовали.

В целом, для ПОНРП характерны выше приведенные серьезные структурные нарушения, которые в совокупности позволили диагностировать хроническую ПН: в 40% выявлена I степень, которая характеризовалась минимальными изменениями в плаценте при нормальных значениях ее массы и массы новорожденных; в 60% — II степень хронической ПН, когда в микропрепаратах преобладали патологические формы незрелости при отсутствии компенсаторных реакций и констатации гипоплазии плаценты и гипотрофии плода. Вместе с тем обозначенные общепатологические реакции в плаценте не давали ответа на главный вопрос: чем обусловлены доминирующие реологические нарушения в омывающей ворсины материнской крови?

С этой целью во время операции кесарева сечения у 15 женщин взяты образцы плацентарной ткани из двух участков:

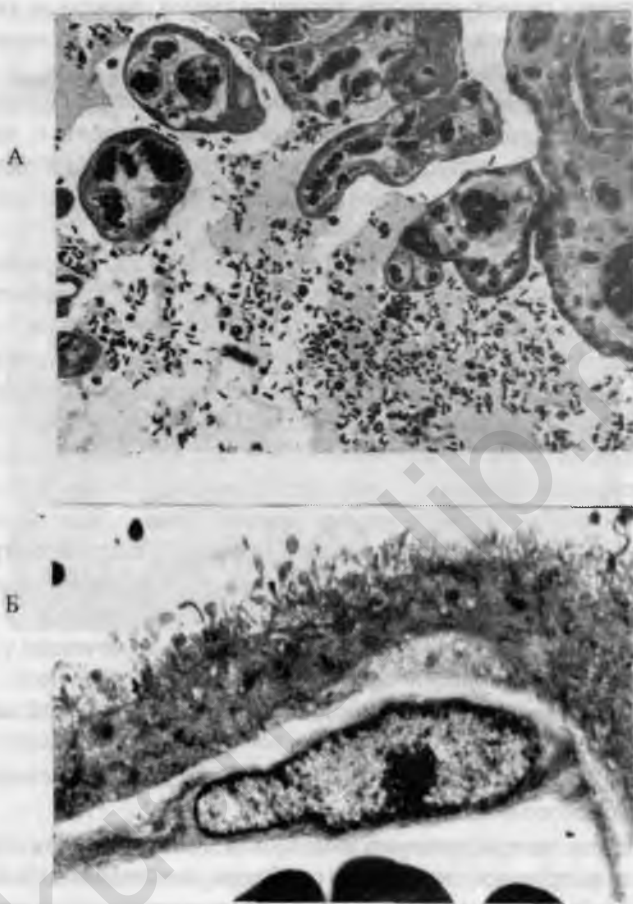
1) вдали от ретроплацентарной гематомы для оценки синцитиотрофобласта плаценты в целом;

2) непосредственно возле гематомы, то есть в зоне основных нарушений местного гемостаза.

Исходя из представленных выше данных, главным объектом для электронно-микроскопического исследования выбрана щеточная кайма, или апикальный слой микроворсинок синцитиотрофобласта.

В отдаленных от гематомы участках плаценты обнаружены начальные, инициальные, стадии нарушений местного гемостаза в виде "прилипания" плазмы материнской крови к поверхности синцитиотрофобласта (рис. 5.23. А), хотя окружающие материнские эритроциты выглядели нормальными и не подвергались сладжированию.

Электронная микроскопия ворсин из этих участков выявляла относительно тонкий эпителий — синцитиотрофобласт, с резким расширением цистерн эндоплазматической сети, отеком базального слоя и эндотелиоцита подлежащего капилляра. Главной находкой стали ультраструктурные изменения слоя микроворсинок, где, наряду с их урежением по сравнению с контрольной груп-



**Рис. 5.23.** Инициальные нарушения местного гемостаза вдали от гематомы.

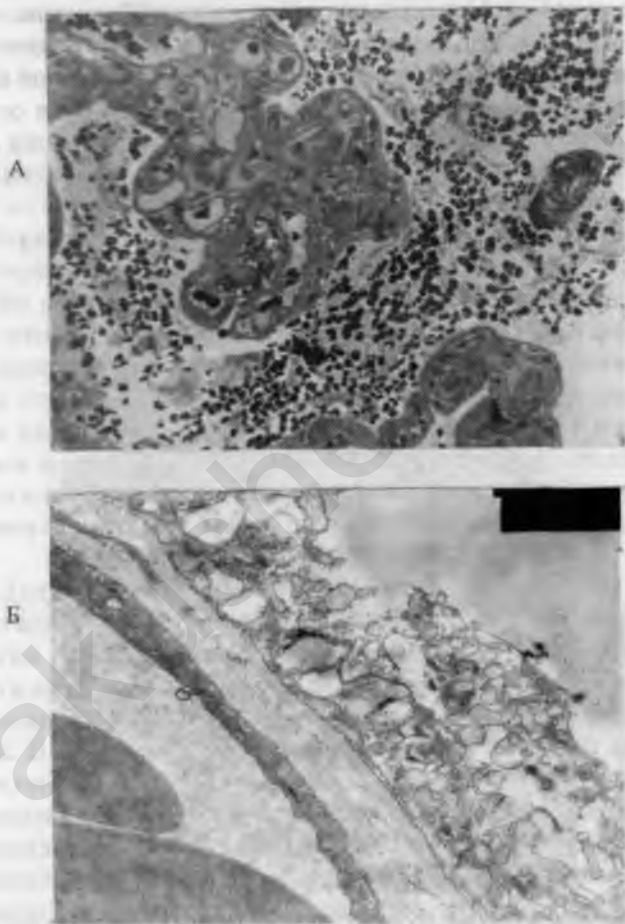
А) сгущение плазмы и соединение ее с эпителием ворсин, начало сладж-реакции материнских эритроцитов, полутонкий срез, окраска толуидиновым синим,  $\times 250$ ;

Б) колбовидные расширения микроворсинок синцитиотрофобласта, электроннограмма,  $\times 2000$ .

пой (рис. 5.23 Б), отсутствовала их ветвистость и, напротив, обнаружены концевые колбовидные расширения по типу интрацеллюлярного отека.

Таким образом, в отдаленных от ретроплацентарной гематомы участках плацентарной ткани обнаружены начальные реологические нарушения маточно-плацентарного кровотока.

В образцах плацентарной ткани, взятых вблизи ретроплацентарной гематомы, электронномикроскопически обнаружена более выраженная патология микроворсинок или щеточной каймы синцитиотрофобласта. По мере нарастания реологических нарушений в межворсинчатом пространстве (рис. 5.24 А) при выраженной

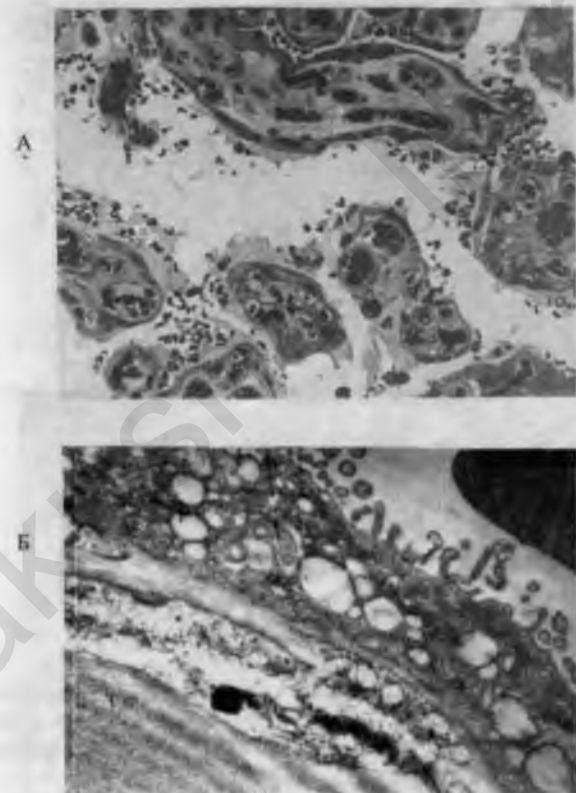


**Рис. 5.24.** Выраженные нарушения местного гемостаза вблизи ретроплацентарной гематомы:

- А) полутонкий срез: агрегация материнских эритроцитов, появление нитей фибрина в межворсинчатом пространстве,  $\times 250$ ;  
Б) исчезновение микроворсинок фрагментация цитоплазмы синцитиотрофобласта, утолщение базального слоя, электроннограмма,  $\times 2000$ .

агрегации эритроцитов матери и появлении нитей фибрина между ними, прогрессирует разрушение слоя микроворсинок, синцитиотрофобласта (рис. 5.24 Б) прилежащих к гематоме ворсин. Они теряют упорядоченную ультраструктуру вытянутых микроворсинок; в такой же степени подвергается распаду на отдельные фрагменты цитоплазма синцитиотрофобласта, то есть происходит обнажение утолщенного базального слоя эпителия.

Кроме участков гибели синцитиотрофобласта, встречаются ворсины с другими формами патологии микроворсинок, которые по степени выраженности как-бы находятся посередине между инициальными стадиями (рис. 5.25 А и Б) и их тотальной гибелью.



**Рис. 5. 25.** Инициальные нарушения местного гемостаза (а) и их ультраструктурные эквиваленты в слое микроворсинок синцитиотрофобласта ворсин вдали от ретроплацентарной гематомы (б).

А) полутонкий срез: соединение плазмы крови матери с поверхностью синцитиотрофобласта ворсин,  $\times 250$ ;

Б) урежение и колбовидные расширения микроворсинок, справа - эритроцит матери, электроннограмма,  $\times 3000$ .

В заключении следует подчеркнуть, что световая и, особенно, электронная микроскопия нормально расположенных плацент с преждевременной их отслойкой позволили выявить ряд структурных изменений, укладывающихся как в картину хронической ПН, так и острых нарушений местного гемостаза.

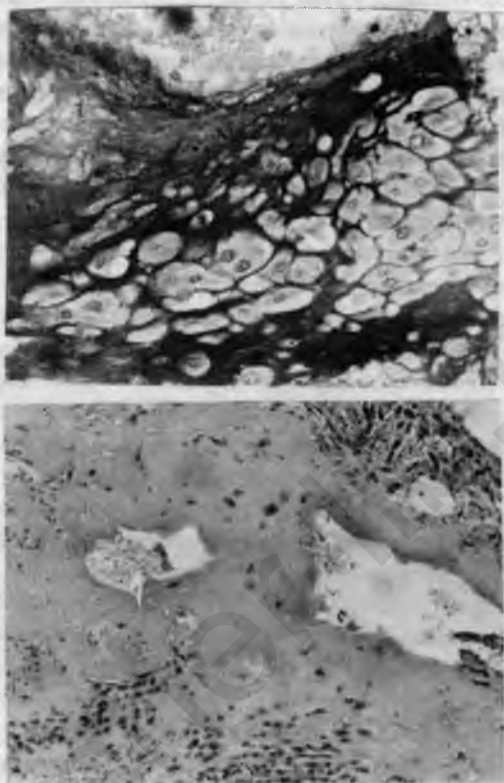
Учитывая важность маточно-плацентарной области в патогенезе ПОНРП, нами были изучены 15 биоптатов плацентарного ложа, взятых во время операции кесарева сечения. Из них информативными оказались 13 биоптатов, поскольку в оставшихся двух был взят кусочек париетального эндометрия.

В сложном клеточном составе плацентарного ложа, где вплотную взаимодействуют клетки плаценты, эндометрия и миометрия, наиболее интересными и важными в прогностическом плане являются процессы цитотрофобластической инвазии и их результат — степень гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий, то есть объем маточно-плацентарного кровотока из этих артерий в межворсинчатое пространство плаценты.

Во всех биоптатах плацентарного ложа эндометриальная часть со стороны межворсинчатого пространства включала прерывистые фрагменты полосы фибриноида Нитабух, по которому происходил отрыв плаценты во время кесарева сечения (рис. 5.26 А). Под ним располагался пласт тесно прилежащих друг к другу децидуальных клеток эпителиоидного типа. Они представляли собой крупные клетки с небольшими овальными ядрами и широкой светлой цитоплазмой, которая покрыта четко контурируемым ободком.

Децидуальные клетки распределены неравномерно: кроме компактного их расположения, встречались изолированные такие же клетки среди плотного внеклеточного матрикса. Наибольший интерес в эндометриальной части плацентарного ложа представляет состояние проходящих здесь сегментов маточно-плацентарных артерий. В большинстве обнаруженных артерий при достаточной полноте гестационной перестройки (рис. 5.26 Б), то есть тотальном замещении мышечно-эластических компонентов стенки массивами фибриноида в окружении интерстициального цитотрофобласта, выявляется относительно узкий просвет сосудов. Это — структурный эквивалент редукции маточно-плацентарного кровотока.

Вместе с тем, если анализировать цитотрофобластическую инвазию — ключевой процесс в маточно-плацентарной области, следует подчеркнуть неравномерность распределения интерстициального цитотрофобласта: наряду с явно активными потоками этих клеток в эндометриальной части (рис. 5.27 А), в соседних участках



**Рис. 5.26.** Поверхностные слои биоптата плацентарного ложа матки при ПОНРП: А) под фибриноидом Нитабух пласт высокодифференцированных децидуальных клеток, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; Б) узкий просвет эндометриального сегмента маточно-плацентарной артерии при полном замещении ее стенки фибриноидом, вокруг — интерстициальный трофобласт, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

плацентарного ложа количество инвазивных клеток было сниженным. Об этом же свидетельствовала и общая недостаточная гестационная перестройка эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий.

Неравномерное распределение цитотрофобласта подтверждалось и аналогичными находками МГК, которые в одних местах проникали глубоко в прилежащие пучки миометрия (рис. 5.27 Б), либо, напротив, отмечались только в пределах эндометрия. В це-

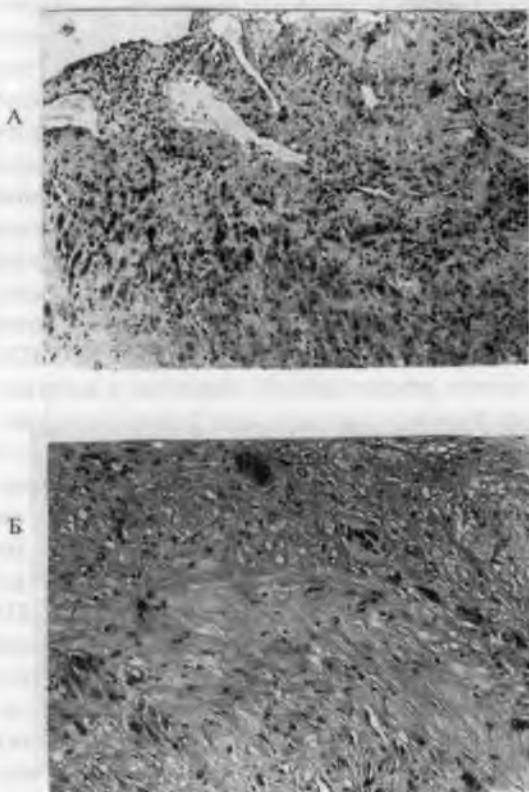


Рис. 5.27. Участки активной цитотрофобластической инвазии в эндометриальной (А) и миометриальной (Б) части плацентарного ложа матки:

А) цуги интерстициального трофобласта среди децидуальных клеток, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ ;

Б) интерстициальный трофобласт и МГК среди мышечных пучков миометрия, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

лом, глубина цитотрофобластической инвазии в миометрий была недостаточной, поскольку не был достигнут полновесный ее результат.

Несколько обнаруженных в четырех биоптатах миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий (рис. 5.28 А) сохраняли относительно узкий просвет с фрагментированной эндотелиальной выстилкой, толстую стенку с мышечными элементами, а также фибриноидный компонент только в зоне адвентиции (рис. 5.28 Б).

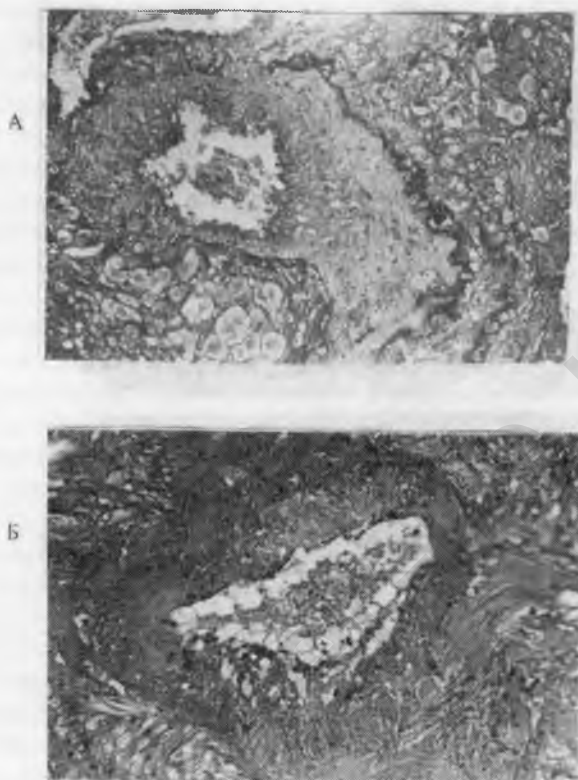


Рис. 5.28. Начальная степень гестационной перестройки миометриальных сегментов МА.

- А) появление полосы фибриноида в зоне адвентиции МА. Окраска толуидиновым синим,  $\times 63$ ;
- Б) сохранение мышечной оболочки и эндотелия в стенке МА. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

Следовательно, речь идет о явной начальной степени гестационной перестройки миометриальных сегментов МА в плацентарном ложе при ПОНРП. Нет сомнений в том, что обнаруженные неадекватные гестационные изменения в эндо- и миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий отражают, с одной стороны, материнские факторы, сдерживающие цитотрофобластическую инвазию в целом, с другой — констатируют снижение объема маточно-плацентарного кровотока в конце беременности, что, несомненно, сказывается на развитии ворсинчатого дерева, условиях



питания его эпителиального покрова и в конечном итоге приводит к ультраструктурной патологии щеточной каймы и местным нарушениям гемостаза в межворсинчатом пространстве плаценты. Вместе с тем, в биоптатах плацентарного ложа не удалось выявить изменений, которые бы напрямую объясняли причину возникновения ретроплацентарной гематомы.

**Заключение.** Для выявления корреляционных связей между клиническими и морфофункциональными исследованиями плацентарного ложа, плаценты и плода мы оценили прогностическую значимость ультразвуковых фетоплацентометрических критериев и доплерометрических исследований маточно-плацентарного кровотока при ПОНРП.

Фетометрия у женщин, беременность которых протекала без гестоза, как в основной так и в контрольной группах, свидетельствовала о нормальном росте и развитии плода и, лишь в 6,8% и 3,4 % соответственно, была диагностирована ЗРП.

Также полученные данные не позволили выявить зависимость частоты развития ПОНРП от расположения, толщины и степени зрелости плаценты. Точность метода ультразвуковой диагностики ПОНРП в наших наблюдениях составила 91,6%.

Ложноотрицательные результаты диагностики ПОНРП наблюдались лишь в случаях расположения плаценты на задней стенке матки. Проведенное доплерометрическое исследование с использованием цветового картирования позволило дифференцированно выявить гемодинамические изменения в отдельных звеньях системы "мать - плацента-плод" при ПОНРП.

Повышение СДО относительно нормативных показателей для соответствующего срока беременности, отражающее снижение диастолического компонента, явилось характерным признаком нарушения маточно-плацентарного кровообращения и было отмечено у беременных с гестозом как в контрольной группе, так и у женщин с ПОНРП.

Такие нарушения касались не только АП, но и МА при удовлетворительном состоянии плода. При этом КСК в нисходящем отделе грудной части аорты не имел патологических изменений и значения СДО были в пределах нормы.

Сопоставление данных кровотока в МА и сосудах плода позволило выявить патогенетические варианты ПН у беременных с гестозом, когда первично происходит нарушение маточно-плацентарного кровотока, а затем в патологический процесс вовлекается кровоток в артерии пуповины и особенно аорты плода, что усугублялось ПОНРП.

При этом достоверных изменений кровотока в маточных артериях и сосудах плода при ПОНРП у женщин без гестоза не было выявлено ни в одном наблюдении.

Наиболее интересные результаты получены при проведении цветового доплеровского картирования кровотока в СА маточно-плацентарной области.

В контрольной группе у женщин с неосложненной одноплодной беременностью при доплерометрическом исследовании кровотока в СА был обнаружен в центральных участках плацентарного ложа в 91,73% случаев, в то время как в периферических областях он выявлялся в каждом исследовании. Кровоток в СА характеризовался низкой пульсацией и высокими диастолическими скоростями и имел двухфазный спектр. При этом средние значения СДО, ИР и ПИ в артериях центральной части плацентарного ложа были значительно ниже по сравнению с его периферией и составили соответственно  $1,53 \pm 0,11$ ;  $0,36 \pm 0,01$ ;  $0,42 \pm 0,02$  и  $1,95 \pm 0,15$ ;  $0,37 \pm 0,03$ ;  $0,57 \pm 0,03$ .

В то же время у женщин контрольной группы, беременность которых протекала на фоне гестоза, отмечено достоверное снижение диастолического компонента кровотока в СА центральных участков плацентарного ложа, однако при этом сохранялась разница значений СДО; ИР и ПИ с аналогичными показателями в периферической части плацентарного ложа ( $1,77 \pm 1,82$ ;  $0,29 \pm 0,33$ ;  $0,53 \pm 0,49$  и  $1,87 \pm 0,06$ ;  $0,34 \pm 0,02$ ;  $0,59 \pm 0,01$  соответственно).

Для женщин с ПОНРП было характерно достоверное увеличение ( $p < 0,01$ ) показателей сосудистого сопротивления в СА, что также коррелировало с изменениями кровотока в МА. При этом значения СДО, ИР, ПИ в центральной части плацентарного ложа приближались к аналогичным значениям скорости кровотока СА по периферии ( $2,07 \pm 2,21$ ;  $0,35 \pm 0,27$ ;  $0,64 \pm 0,34$  и  $2,11 \pm 0,17$ ;  $0,38 \pm 0,11$ ;  $0,68 \pm 0,01$  соответственно).

Гемодинамические изменения в маточно-плацентарной области коррелировали ( $r=0,66$ ) с изменениями микроструктуры плацентарного ложа при ПОНРП.

В сравнении с контрольной группой, для которой была характерна равномерная инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в эндометрий, а в последующем в миометрий, в плацентарном ложе при ПОНРП обнаружены неадекватные гестационные изменения в эндо- и миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий, которые, по всей видимости, отражают, с одной стороны, материнские факторы, сдерживающие цитотрофобластическую инва-

зию в целом, с другой — констатируют снижение объема маточно-плацентарного кровотока в конце беременности, что, несомненно, сказывается на развитии ворсинчатого дерева, условиях питания его эпителиального покрова и в конечном итоге приводит к ультраструктурной патологии щеточной каймы и местным нарушениям гемостаза в межворсинчатом пространстве плаценты.

Исследования плацентарного ложа матки при ПОНРП на фоне гестоза выявили картину отсутствия гестационных изменений и в эндометриальном, и в миометриальном сегментах маточно-плацентарных артерий, что является признаками срыва компенсаторных механизмов: неравномерное созревание ворсинчатого дерева и отсутствие второй волны инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в эндо- и миометрий.

Вместе с тем, в биоптатах плацентарного ложа матки не удалось выявить изменений, которые бы напрямую объясняли причину возникновения ретроплацентарной гематомы.

Результаты исследования плацент женщин с ПОНРП на фоне гестоза показали, что развитие плода происходит при субкомпенсированной форме относительной ПН, для которой характерно усиление инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в эндо- и миометрий и ангиоматоз ворсин плаценты.

В отличие от контрольной группы, при ПОНРП у беременных без гестоза также выявлены патологическая незрелость ворсинчатого дерева, склероз стромы ворсин и явная редукция капиллярного русла во всех наблюдениях, поскольку плаценты, в которых ворсины соответствовали бы гестационной норме, отсутствовали. Четкий градиент нарастания патологии микроворсинок по мере приближения к ретроплацентарной гематоме убеждает в том, что плацентарные факторы играют решающую роль в нарушениях местного гемостаза и формировании гематомы.

С учетом всего изложенного составлена схема, отражающая выявленные патогенетические механизмы, способствующие развитию ПОНРП (рис. 5.29). Согласно предложенной концепции можно предположить, что нарушения в системах, органах и клетках материнского организма, обусловленные до беременности хроническими инфекциями (генитальными и экстрагенитальными), сосудистыми нарушениями и болезнями, обменно-эндокринными заболеваниями, а во время беременности — угрожающим прерыванием беременности в различные сроки, гестозом, уже на ранних этапах беременности реализуются в виде неполноценного плацентарного ложа матки, приводят к соответствующим изменениям в плаценте и могут явиться пусковым механизмом развития ПОНРП.



**Рис. 5. 29.** Патогенез преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

### 5.3.3. Преждевременные роды

#### 5.3.3.1. Патоморфология плаценты, плацентарного ложа матки.

Гистологически в плацентарной ткани диагностированы разнообразные нарушения развития ворсинчатого дерева. Чаще всего выявлялся вариант патологической незрелости (60%), когда преобладали хаотичные склерозированные ворсины. Вместо нормального дихотомического и последовательного ветвления от опорных и промежуточных ворсин к терминальным ворсинкам отходили немногочисленные промежуточные ветви без дальнейшего их распределения на терминальные ворсины, либо отмечающиеся мельчайшие ворсины были хаотично ориентированы, а в их стромах преобладали фибробласты. Среди них выявлялись единичные, узкие капилляры.

При электронной микроскопии выявлено накопление коллагеновых волокон в стромах терминальных ворсин, что приводило к "замуровыванию" узких капилляров в плотной стромах. Даже те редкие капилляры, которые приближались к эпителиальному покрову ворсин, были разделены с ним резко утолщенным общим базальным слоем. В его толще видны фрагменты отростков фибробластов и пучки коллагеновых волокон.

Таким образом, при преждевременных родах обнаружены патоморфологические изменения, соответствующие хронической ПН, в основном, II степени, которые складывались из: -

- 1) патологической незрелости — преобладания хаотичных склерозированных ворсин с явной редуцией капиллярной сети;
- 2) перикапиллярного склероза стромы ворсин, который препятствовал трансформации узких капилляров в широкие синусоиды;
- 3) значительного расширения плацентарного барьера за счет накопления в базальном слое синцитиотрофобласта коллагеновых волокон и отростков фибробластов. Это резко ограничивало диффузионные возможности плаценты; отсутствия существенных компенсаторных реакций — ангиоматоза промежуточных и терминальных ветвей;
- 4) преждевременной инволюции плацентарной ткани в условиях местной гипоксии.

Для оценки маточно-плацентарной области у 15 женщин после преждевременных родов кюреткой произведен соскоб (под контролем УЗИ) из плацентарного ложа. Во всех соскобах преобла-

дали сгустки крови и фрагменты *d. basalis*; некоторые из них представляли собой поверхностные слои плацентарного ложа — по линии отрыва плаценты, где обнаруживались полосы фибриноида Нитабух, окружающие пласты высокодифференцированных децидуальных клеток и отдельные группы инвазивного цитотрофобласта (рис. 5.30 А). В других участках преобладали атрофичные маточные железы, лишенные эпителиоцитов и секрета; перегородки между ними содержали децидуальные клетки в различной степени структурной инволюции. Среди них встречались единичные МГК (рис. 5.30 Б), что подтверждало принадлежность данного участка эндометрия *d. basalis*. Необходимо подчеркнуть мозаичность строения многочисленных децидуальных ядер (рис. 5.31 А), вплоть до некроза; другие, в более глубоких отделах, сохраняли свою структуру, располагались плотными пластами вокруг атрофичных желез; среди них обнаруживались МГК (рис. 5.31 Б). Большинство децидуальных клеток соответствовали высокодифференцированному, эпителиоидному типу, то есть крупные клетки с широкой, светлой цитоплазмой и утолщенной наружной оболочкой.

Для характеристики другой популяции децидуальных клеток — в составе *d. parietalis*, изучены плодные оболочки. Микроскопически они представлены амниальным эпителием, отечным компактным слоем, полоской цитотрофобласта и децидуальной частью. Интересным фактом представляется обнаружение большого числа замурованных ворсинок с гиалинизированной стромой и остатками эпителиальной выстилки (рис. 5.32 А и Б).

Это свидетельствует о задержке редукции ворсин, окружающих эмбриональный мешок, что является косвенным признаком ранних нарушений при формировании плодных оболочек.

Децидуальная часть представляла собой рыхлую ткань, состоящую из атрофичных маточных желез. В перегородках между ними встречались редкие децидуальные клетки в состоянии выраженной дистрофии и частичного некроза. Следовательно, в доступной для изучения отторгающейся вместе с оболочками части *d. parietalis* строение большинства децидуальных клеток соответствует их структурной инволюции в конце беременности, хотя не исключает их большой сохранности в более глубоких участках эндометрия.

Плацентарное ложе характеризовалось достаточной гестационной перестройкой эндометриальных и миометриальных сегментов, несмотря на небольшое число выявленных маточно-плацентарных артерий (5 — эндометриальных и 2 — миометриальных сегмента). В пределах эндометрия выявлялись широкие мешко-

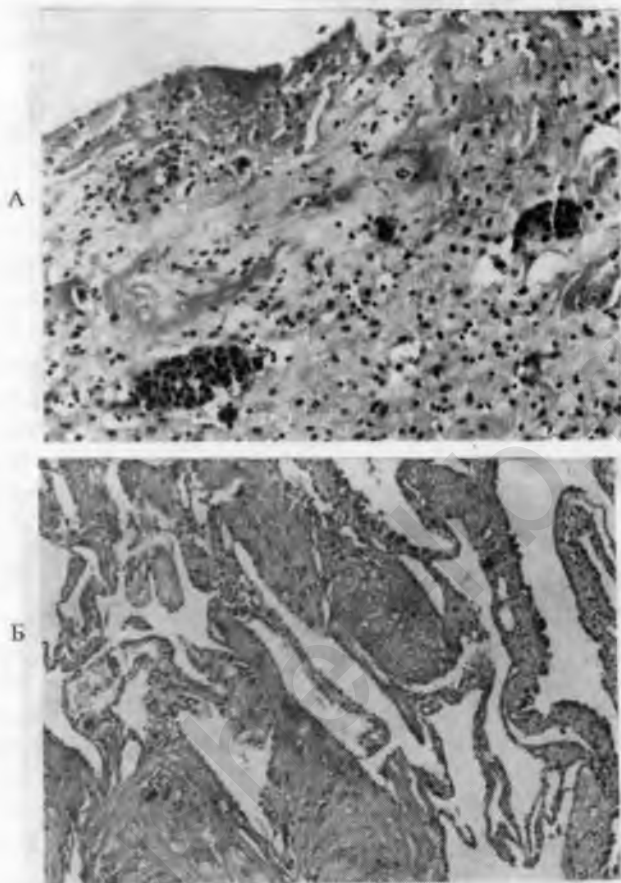


Рис. 5.30. Строение фрагментов плацентарного ложа (поверхностный соскоб под контролем УЗИ):

А) граница отрыва плаценты: полоса фибриноида Нитабух, группы инвазивного цитотрофобласта среди децидуальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$ ;

Б) атрофичные маточные железы с единичными МГК. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 65$ .

видные просветы маточно-плацентарных артерий с тонкими стенками с полным замещением эласто-мышечных элементов массами фибриноида с единичными клетками интерстициального цитотрофобласта. Вокруг эндометриальных сегментов этих артерий располагались пласты высокодифференцированных децидуальных кле-

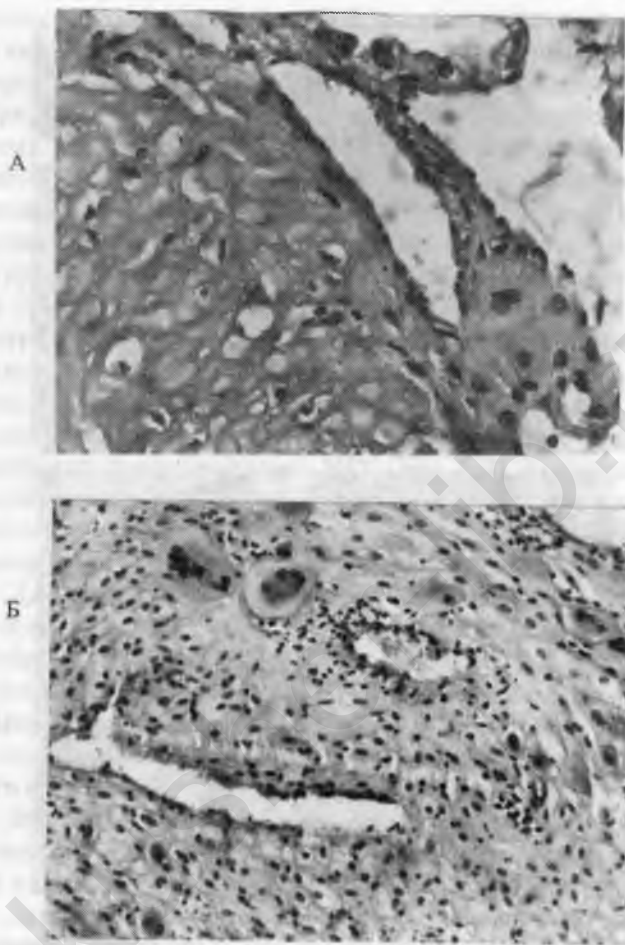


Рис. 5.31. Мозаичность строения децидуальных клеток в соскобах плацентарного ложа:

А) тяжелая дистрофия и гибель децидуальных клеток в поверхностных слоях. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ;

Б) сохранность высокодифференцированных децидуальных клеток в глубоких слоях, среди них — несколько МГК. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

ток, но многие из них были в состоянии структурной инволюции, которая соответствовала доношенному сроку беременности.

В более тонких участках соскобов среди пучков миометрия были обнаружены всего две маточно-плацентарные артерии с относительно широким просветом и полным фибриноидным замещени-



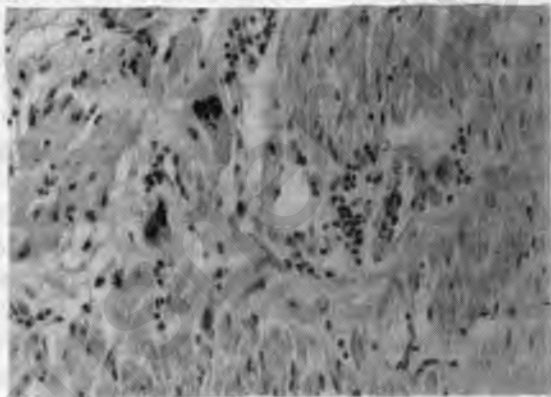
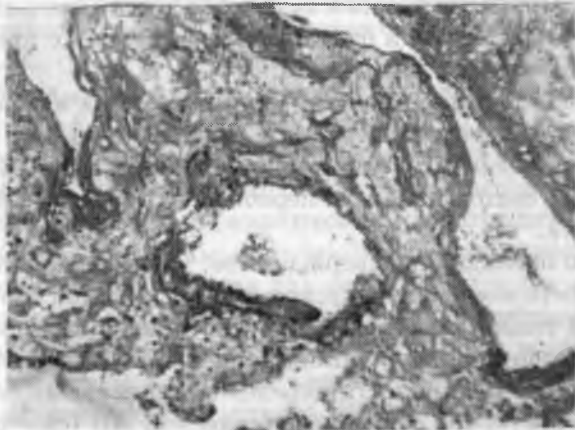


Рис. 5.32. Биопсия плацентарного ложа.

А) адекватная гестационная перестройка эндометриального сегмента маточно-плацентарной артерии.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ ;

Б) достаточная глубина проникновения МГК в миометрий.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

ем их стенок, что говорит об адекватности II волны инвазии цитотрофобласта, так же, как и выявление МГК в более отдаленных участках миометрия.

Таким образом, при преждевременных родах в децидуальной оболочке выявляются две важные структурные особенности:

во-первых, мозаичность строения децидуальных клеток в составе париетального и базального эндометрия с преобладанием их преждевременной инволюции;

во-вторых, при преждевременных родах в меньшей степени, чем при гестозах и ПОНРП (см. разделы 5.4.1. и 5.4.2), обнаруживается патология маточно-плацентарных артерий, что свидетельствует о состоятельности первой и второй волн инвазии цитотрофобласта.

Это наглядно подтверждает то, что первопричина невынашивания беременности фокусируется на тяжелой патологии плацентарной ткани, собственно, плацентарного барьера, что резко снижает диффузионные функции плаценты. В целом, патогенез невынашивания беременности определяется, главным образом, первично-плацентарной формой хронической ПН (см. раздел 5.3.), что диктует решительный пересмотр тактики лечения таких женщин: вместо "дотягивания" беременности до доношенного срока (при почти полной непроходимости плацентарного барьера) необходимо досрочное родоразрешение с последующим энергичным лечением гипотрофии новорожденного.

### **5.3.3.2. Биомолекулярные механизмы преждевременных родов**

Преждевременные роды являются серьезной проблемой в акушерской практике; это так называемые спонтанные роды при сроке беременности 22–36 недель в двух клинических вариантах:

- 1) угрожающие преждевременные роды;
- 2) начавшиеся преждевременные роды.

Понятие "преждевременные роды" является сборным по нозологическому составу, поскольку их причины весьма многообразны и условно подразделяются на две группы:

- 1) так называемые идиопатические преждевременные роды, обусловленные, как правило, экстрагенитальными заболеваниями матери, нарушениями функции желез внутренней секреции и нервной системы, истмико-цервикальной недостаточностью; в этих случаях причину досрочных родов можно определить лишь приблизительно, либо она остается неясной, например, вероятные неблагоприятные факторы внешней среды, производственные вредности, эмоциональные стрессы матери и т.д.;

- 2) досрочное родоразрешение вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек или хориоамнионита.

Несмотря на разнообразие этиологических причин досрочных родов, в последние годы появились данные о том, что в их не-

посредственных механизмах реализации доминируют две основные тенденции: преобладание невоспалительных и инфекционных причин.

Обобщая данные группы исследователей (Mitchell M.D. et al., 1993; Challis I.R. et al., 1995; Van Meir C.A. et al., 1996), представляем концепцию развития преждевременных родов невоспалительной природы. Считается, что их основными запускающими молекулярными механизмами являются кортикотропный рилизинг — гормон (CRH), цитокины. В этом сложном комплексе доминирующую роль играет CRH, так как его концентрация достоверно увеличивается в крови матери перед преждевременными родами. Этому способствует хроническая гипоксия плода и активизация продукции кортизола в его надпочечниках. Плодный кортизол, в свою очередь, стимулирует синтез CRH в синцитиотрофобласте ворсин плаценты (плацентарный CRH), а также в амниальном эпителии и в слое цитотрофобласта (оболочечный CRH). Увеличение продукции плацентарного и оболочечного CRH стимулирует экспрессию материнского и плодного адренкортикотропного гормона (АКТГ). Оба этих гормона способствуют избыточному синтезу простагландинов во внутриматочных тканях, простагландины концентрируются в АЖ. Кроме того, CRH, не вызывая напрямую миометриальную активность, обладает усиливающим эффектом на окситоцин — мощный активатор сокращений матки.

При сравнении концентрации CRH сыворотки крови матери во время кесарева сечения, срочных и преждевременных вагинальных родов идиопатической и воспалительной природы оказалось, что наивысшая концентрация этого гормона обнаружена при срочных преждевременных родах невоспалительного генеза, в то время как самые низкие уровни CRH выявлены при кесаревом сечении и, особенно, при досрочном родоразрешении, обусловленном внутриматочной инфекцией (Challis I.R. et al., 1995). Роль внутриматочной цитокиновой сети (IL-1, TNF- $\alpha$  и др.) в этой ситуации, кажется, остается на втором плане.

На первом месте — значительное увеличение продукции плацентарного и оболочечного CRH > АКТГ матери и плода > PGE<sub>2</sub> > сокращения миометрия > запуск механизмов родовой деятельности. Данная концепция заслуживает особого внимания, так как она подчеркивает системный характер патогенеза досрочных родов.

При внутриматочной инфекции механизмы преждевременных родов в целом сходны с предыдущими, но с доминированием другого инициирующего фактора — разнообразных инфекцион-

ных агентов и их токсинов. Например, бактериальные эндотоксины (липополисахариды) легко проникают через поверхностную мембрану и попадают в зону воспаления, где они являются сильнейшими стимуляторами синтеза цитокинов лимфоцитами и, соответственно, гиперпродукции простагландинов (Mitchell M.D. et al., 1993; Van Meir C.A. et al., 1996). Поэтому цитокиновая сеть активизируется в очагах хориоамнионита и по степени своего влияния выходит на первое место в роли триггера, запускающего сократительную активность матки.

#### **5.3.4. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Хориоамнионит.**

Досрочный спонтанный разрыв плодных оболочек подразделяется по МКБ-10 на три нозологических формы учета:

- 1) с началом родов в последующие 24 часа;
- 2) с началом родов после суточного безводного промежутка;
- 3) с задержкой родов, связанной с проводимой терапией.

Главный патогенетический механизм недонашивания — это преждевременное излитие околоплодных вод, которое по объему зависит от размеров и локализации разрыва оболочек: при разрыве их нижнего сегмента и отсутствии пояса соприкосновения с головкой плода характерен большой объем излившихся вод; при высоком боковом разрыве оболочек воды подтекают медленно. Этиология и патогенез досрочного разрыва плодных оболочек изучены недостаточно. Обсуждаются следующие причины:

1) шеечная и влагалищная инфекции, особенно при истмикоцервикальной недостаточности, которая способствует более частому инфицированию нижнего сегмента плодного пузыря. Лейкоцитарная инфильтрация при разрыве оболочек над внутренним зевом выявляется в 1/3 случаев досрочного излития вод. Непосредственной причиной разрыва является некроз амниального эпителия и компактного вещества. При удлинении безводного периода свыше 15–24 часов лейкоцитарная инфильтрация приобретает характер диффузного мембранита (см. раздел 5.4.3.). Биомолекулярные аспекты разрыва плодных оболочек в условиях воспаления представлены выше (см. раздел 5.4.1.).

2) структурная незрелость нижнего сегмента плодного пузыря над внутренним зевом, где представлены только амниальный эпителий и истонченное компактное вещество: это было подтверждено биохимическими методами, в частности, уменьшением концентрации интерстициальных коллагенов I и III типов в местах разрыва

оболочек по сравнению с другими отделами плодного пузыря. Гистологически по месту разрыва подтверждено чередование участков гипоплазии компактного вещества, зон гиалиноза и прослоек фибриноида, что, несомненно, снижало прочностные свойства нижнего сегмента плодного пузыря.

3) комбинированная причина — наиболее вероятное объяснение преждевременного разрыва плодных оболочек, так как вышеприведенные факторы, способствующие невынашиванию беременности (см. раздел 5.4.1.), часто сочетаются с восходящим инфицированием нижнего сегмента плодного пузыря. В этих случаях возможен совместный, синергический эффект, когда при структурном несовершенстве плодных оболочек инфильтрирующие их материнские клетки белого ростка гемопоэза продуцируют многочисленные цитокины, которые, в свою очередь, активируют металлопротеазы и способствуют досрочному разрыву плодородности.

**Хориоамнионит**, или синдром амниотической инфекции — частое осложнение, составляющее от 0,78 до 1% всех родов. Несмотря на общие этиологические и патогенетические факторы с хроническим эндометритом (см. раздел 3.4.3.), хориоамнионит выделяется как самостоятельная нозологическая форма, так как основная роль в его патогенезе принадлежит досрочному разрыву плодных оболочек и излитию околоплодных вод, что открывает путь восходящему инфицированию.

Чаще всего восходящая инфекция развивается у многорожавших женщин, пожилых первородящих, при многоводии, истмико-цервикальной недостаточности. Характерной особенностью хориоамнионита является четкая причинная связь с длительностью безводного периода: уже после 12-ти часового безводного периода у 50% женщин развивается восходящая инфекция, а спустя 24 часа этот процент увеличивается до 100%. Однако в отдельных случаях возможен гематогенный путь инфицирования при наличии очагов инфекции в организме женщины, таких как, ангина, гайморит, пиелонефрит, либо обострение предшествующего хронического эндометрита, который в течение беременности протекал бессимптомно, а в конце ее, особенно при снижении иммунитета, осложнился хориоамнионитом.

Морфологическая диагностика хориоамнионита основывается на обнаружении воспалительной инфильтрации и некротических очагов по 3-м степеням их распространения в плодных оболочках:

1-я степень > некроз, десквамация амниального эпителия, оголение базального слоя, лейкоцитарная инфильтрация компакт-

ного вещества, обычно умеренная, не проникающая в слой цитотрофобласта (эквиваленты восходящего инфицирования);

2-я степень > к вышеописанным изменениям добавляется лейкоцитарная инфильтрация слоя цитотрофобласта с некрозом и гибелью составляющих его клеток, но без поражения децидуальной оболочки;

3-я степень > диффузный мембранит.

В клинической практике большое значение имеет гистологическая экспресс-диагностика хориоамнионита в первые сутки после родов, так как быстрое выявление признаков ante- или интранатального инфицирования крайне важно как для прогноза жизни и экстренного противовоспалительного лечения новорожденных, так и для своевременной диагностики и лечения септицемии в родах и послеродового сепсиса у родильниц (Милованов А.П., 1999). Обычно для этой цели используются ускоренные способы проводки кусочков плодных оболочек, пуповины и плаценты. Из последа вырезаются не менее 8–12 кусочков, включая 2 полоски плодных оболочек:

- 1) из места разрыва;
- 2) ближе к плаценте.

Эти полоски скручиваются в спирали и прошиваются ниткой. Кроме того, вырезаются два кусочка пуповины (вблизи прикрепления ее к плаценте и в проксимальном отделе), а также 6–8 кусочков из плаценты, включая видимые очаги патологии, фрагменты хориальной и базальной пластинок и непораженные участки. Детали экспресс-диагностики и образцы гистологических заключений по последам от живорожденных представлены в руководстве А.П.Милованова (1999). Современная диагностика хориоамнионита — реальный резерв снижения уровня перинатальной и материнской смертности.

### 5.3.5. Патология околоплодной среды и пуповины

В третьем триместре часто встречается патология околоплодной среды, связанная с резким уменьшением (маловодие) или увеличением (многоводие) количества околоплодных вод.

#### 5.3.5.1. Маловодие (олигогидрамнион)

Маловодие (олигогидрамнион) — это уменьшение объема АЖ до 300–500 мл, связанное с нарушением процессов ее секреции и обмена. Частота маловодия отмечается в 0,3–0,4% всех родов.

При целенаправленном УЗИ частота выявляемого хронического маловодия увеличивается в 10 раз и достигает 3–5% (см. раздел 4.4.2.).

Современные обзоры, основанные на ультразвуковом исследовании женщин в течение II и III триместров беременности, свидетельствуют о высокой частоте диагностики маловодия. Так, по данным Перинатального центра г. Ричмонда (США) за 1978–1981г.г. из 8626 женщин, которым было произведено УЗИ, у 339 (5,5%) выявлено маловодие (Merger L., Brown L., 1984), при врожденных пороках развития этот показатель достигает 54% (Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., 1997).

Исследования, проведенные различными авторами, свидетельствуют о наличии четкой зависимости между маловодием и частотой врожденных пороков развития плода (Boyd T. et al., 1995; Yapar E.G. et al., 1995; Scott R. Y. et al., 1995; Chen C.P. et al., 1996; Coad I.E. et al., 1997; Hill L.M. et al., 1997; Goodspip I. et al., 1997; Kizilcan F. et al., 1997; Yoshimura S. et al., 1997).

Наиболее часто маловодие сочетается с такими пороками развития, как двусторонняя агенезия и дисгенезия почек, синдром Meckel—Gruber, синдром Поттера-I, синдром Поттера-II.

При обнаружении маловодия во втором триместре происходит, как правило, прерывание беременности на 18–26 неделях. Давно замечена четкая зависимость между маловодием и ЗРП, а также с более высокой перинатальной смертностью или 100% перинатальной заболеваемостью при их сочетании во II — начале III триместров.

Ф.А. Manning и соавт. (1991) установили, что при ЗРП в 89% наблюдений объем АЖ уменьшается, по нашим данным, сочетание маловодия и гипотрофии плода диагностируется в 86% случаев (1998).

I.A. King и соавт. (1986), Yoshimura S. и соавт. (1997) в эксперименте показали, что создание искусственного маловодия само по себе ведет к ЗРП и гипоплазию легких.

Для новорожденных, родившихся от матерей с выраженным маловодием, характерно снижение адаптационных возможностей. По данным L.I. Merger и соавт. (1984), при уменьшенном объеме АЖ частота дистресса у плода во время родов составляет 10%, а В.G. Du Masgenet (1998) установил, что у новорожденных, родившихся от матерей с маловодием, риск внутриутробного инфицирования возрастает в 5 раз. Внутриутробное инфицирование отмечается в 1,62% наблюдений, пневмопатия — 4,9% (Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., 1993).

Merser L.I. и соавт. (1984), D.Rube и соавт. (1986) не выявили корреляции между тяжестью гестозов и степенью уменьшения объема АЖ, в то время как проведенные в нашей клинике исследования показали четкую зависимость между нарушениями сосудистой резистентности у матери и развитием маловодия. Так, наиболее часто маловодие возникало на фоне гипертонической болезни (29,6%), причем частота развития маловодия и степень его тяжести зависели от длительности течения сосудистой патологии и степени ее компенсации (1993). Для данного контингента женщин характерно ранее присоединение гестозов и сочетание выраженного маловодия с ЗРП.

Причины маловодия принято делить на связанные с:

- 1) врожденными пороками развития плода (обструктивная уропатия, пороки почек);
- 2) патологией плода (ЗРП, внутриутробные инфекции, хромосомные аномалии);
- 3) заболеваниями матери (гестоз, хронические сердечно-сосудистые, почечные и коллагеновые заболевания);
- 4) патологией плаценты (ПН, аномалии развития, множественные инфаркты);
- 5) перенесенной беременностью;
- 6) преждевременным разрывом плодных оболочек;
- 7) антенатальной гибелью плода;
- 8) идиопатическим маловодием.

В отдельных случаях раннего маловодия поверхность плода тесно соприкасается с амниальным эпителием, и возникают тяжелые осложнения маловодия: искривление позвоночника и конечностей, косолапость, сращение кожных покровов плода и амниона, а также амниотические перетяжки (тяжи Симонара), приводящие иногда к частичной ампутации конечностей.

Маловодие часто сопровождается хронической ПН с формированием характерных белесоватых узелков или бляшек на плодной поверхности плаценты (*amnion nodosum*). При макроскопической диагностике *amnion nodosum* живорожденный ребенок переходит в группу с большой вероятностью последующего выявления у него тяжелых пороков развития мочевыводящих путей и легких, то есть тех органов, которые активно участвуют в обмене АЖ.

R.F.Chamberlein и F.A. Manning (1985), A.Bastide и соавт. (1986) одной из причин маловодия считают недостаточную выработку АЖ при органических аномалиях выделительной системы плода, обструктивных уропатиях, нарушениях функции почек вследствие снижения количества первичной мочи плода. Однако



выявленные признаки воспаления плодных оболочек и плаценты у женщин, беременность которых была прервана по медицинским показаниям по поводу пороков развития плода на фоне выраженного маловодия, позволяет предположить, что именно инфекционные агенты являются причиной нарушения эмбриогенеза и развития маловодия. Во всех случаях была выявлена вирусная инфекция, которая также может быть этиологическим фактором развития маловодия.

У 19,6% женщин маловодие развивается на фоне нарушения обменных процессов (ожирение III степени) и сочетается с ПН (Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., 1993).

Патогенез маловодия изучен недостаточно. Принято выделять две формы маловодия:

1) раннюю, диагностируемую с помощью УЗИ в сроки беременности от 16-ой до 20-й недели беременности; она обусловлена функциональной несостоятельностью плодных оболочек;

2) позднюю, выделяемую обычно после 20-й недели беременности, когда маловодие наступает вследствие гидрорреи из-за частичного дородового разрыва плодных оболочек — встречается в 24% всех наблюдений маловодия (Mercer L., Brown L., 1984).

Однако дифференциальная диагностика раннего и позднего маловодия возможна только при УЗИ в динамике беременности.

Особенностью ранней формы маловодия является частое ее сочетание с пороками развития, среди которых встречаются, как правило, гипоплазия легких, агенезия или поликистоз почек, деформации конечностей или лица — признаки синдрома Поттера (С. Nimrod и соавт., 1984). Характерна также комбинация с уродствами последа: аплазия одной из артерий пуповины, короткая пуповина, гипоплазия плаценты с узловатым амнионом, амниотические сращения и грыжа пуповины, оболочечное прикрепление пуповины. Эти данные, а также отдельные наблюдения сочетания маловодия с тяжами Симонара, синдромом Элерса—Данлоса или наследственной мезенхимальной дисплазией (Benirschke K., Kaufman P., 1990) позволяют приблизительно обозначить период возникновения маловодия — 11–20-е сутки беременности, когда из амниотического пузырька и тяжа формируются пуповина и пространство вокруг зародыша.

В этой связи интересной представляется гипотеза К. Levick (1989) о том, что раннее нарушение синтеза коллагена в экстраэмбриональной мезенхиме приводит к разрыву развивающихся плодных оболочек и снижению их синтетической активности в течение первых недель беременности и позже — во II и III триместрах. Да-

же одноразовая пункция амниального пространства рога матки крыс на 17-е сутки беременности моделировала развитие маловодия, которое сопровождалось уменьшением массы плода (Склянов Ю.И. и соавт., 1987).

L. Merseer и L. Brown (1984), наблюдавшие 339 беременных с маловодием, выявили всего 17 (7%) случаев пороков развития плода, а среди них только 5 случаев агенезии и поликистоза почек. Вместе с тем, наличие затрудненного оттока мочи при пороках развития почек у плода несомненно способствует развитию маловодия во II и III триместрах беременности.

Имеются убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о возникновении маловодия при наложении клеммы на мочеиспускательный канал и мочевой проток плодов овцы на 55–65-е сутки беременности (S. Dosimo и соавт., 1989). Помимо подтверждения факта блокирования оттока мочи в патогенезе маловодия, морфометрическим методом было показано также снижение объема развивающихся легких ( $63,8 \text{ см}^3$  при норме  $158 \text{ см}^3$ ) за счет уменьшения количества альвеол и утолщения межальвеолярных перегородок. Иными словами, продемонстрированы несомненная роль обструкции мочеиспускательного канала в развитии маловодия и вторичность гипоплазии легких.

Весомыми аргументами в оценке патогенеза маловодия должны стать особенности строения плодных оболочек, но их патологическая анатомия освещена мало (Гулькевич Ю.В. и соавт., 1968; Bourne G.D., 1962; Pollard S. et al., 1979; Heberston R.M. et al., 1986; Seekin I. et al., 1990).

Собственное морфологическое изучение плодных оболочек амниона плаценты и пуповины, ворсин плаценты при маловодии позволило выделить три основные его клинико-морфологические разновидности:

- 1) олигогидрамнион, развившийся на фоне париетального мембранита;
- 2) олигогидрамнион, развившийся на фоне атрофического поражения децидуальной оболочки;
- 3) дизонтогенетическая форма маловодия.

**Париетальный децидуит** выявлен у 36% женщин с маловодием; у большинства из них выявлены гистологические признаки гематогенного инфицирования из хронических очагов инфекции: пиелонефрит, тонзиллит, гайморит и т.д. В микропрепаратах плодных оболочек превалировала картина париетального децидуита, когда лейкоцитарная инфильтрация локализовалась в пределах эндометрия, слоя цитотрофобласта и не проникала в компактное

вещество и амниальный эпителий. Во всех наблюдениях маловодия, обусловленного париетальным децидуитом, выявлено отставание созревания ворсинчатого дерева плаценты в виде диссоциированного развития котиленонов или доминирования промежуточных дифференцированных ворсин. Это сопровождалось картиной умеренного интервиллузита, базального децидуита и васкулитов в пуповине.

Следовательно, речь идет о системном, инфекционном поражении организма матери (очаги инфекции, париетальный децидуит), плаценты (интервиллузит), пуповины (васкулиты) и, вероятно, плода, при котором основной локализацией воспаления стала децидуальная оболочка. В децидуальной оболочке, кроме лейкоцитарной инфильтрации, выявились васкулиты, участки отека и некроза децидуальных клеток.

Возвращаясь к нормальной морфологии и функции децидуальной оболочки (см. раздел 5.2.), следует предположить, что главным механизмом, приводящим к хроническому маловодию, является воспалительное поражение и некроз децидуальных клеток — продуцентов пролактина (PRL), простагландинов ( $PGF_{2a}$ ) и релаксина, а также близлежащего слоя цитотрофобласта, которые осуществляют местную, паракринную регуляцию транспорта через плодные оболочки мочевины и других азотистых продуктов обмена.

**Атрофическая форма** патологии плодных оболочек при маловодии выявлена в 40% случаев; гистологически в плодных оболочках воспалительные изменения отсутствовали, но выявились выраженная атрофия (истончение), либо сетчатая или микрокистозная трансформация децидуальной части — эктазированные просветы эндометриальных желез с атрофичным или полностью десквамированным эпителием. В прослойках между железами видны лишь единичные децидуальные клетки с выраженными дистрофическими изменениями цитоплазмы, кариорексисом или кариолизисом, вплоть до некроза. В составе децидуальной ткани было мало сосудов артериолярного и веноулярного типов и выявлялись только узкие капилляры. Амниальный эпителий, компактное вещество и слой цитотрофобласта были тоньше, чем в нормальных плодных оболочках при относительной сохранности эпителиоцитов, фибробластов и цитотрофобласта.

Как и при воспалительных реакциях, основным объектом поражения становились децидуальные клетки и продуцируемые ими гормоны, что еще раз подчеркивает роль децидуальных клеток в регуляции проницаемости плодных оболочек.

**Дизонтогенетическая форма маловодия** диагностирована гистологически в 24% случаев; в составе слоя цитотрофобласта присутствовало большое число атрофичных ворсин разного калибра и направления. Если в нормальных оболочках в поперечном срезе их спирали длиной 5 см насчитывалось в среднем 8–10 атрофичных ворсин, в группе женщин с маловодием воспалительной природы — 12–13 ворсин, в группе с атрофией децидуальной оболочки — 13–17 ворсин, то в данной группе их число достигало 70–75 ворсин. В отдельных участках оболочек атрофические ворсины занимали большую часть стенки. Ни в одной из этих ворсин не сохранился эпителиальный покров и сосуды; чаще всего они были окружены полоской фибриноида, которая отделяла ворсину от окружающих клеток слоя цитотрофобласта. Их строма, как правило, была склерозирована или гиалинизирована. Децидуальная часть представлена тонкой полоской, без четких децидуальных клеток, желез и сосудов, то есть напоминала атрофическое поражение в предыдущей форме маловодия. Амниальный эпителий, компактное вещество и слой цитотрофобласта были относительно сохранены.

Сведения о столь большом количестве атрофичных ворсин в оболочках при маловодии представлены нами впервые (Милованов А.П. и др., 1993); речь идет о персистенции мезенхимальных ворсин гладкого хориона (см. раздел 4.3) и неполном слиянии *d. capsularis* со стенкой матки. Множество ворсин крупного калибра, с плотной, гиалинизированной стромой являются серьезным механическим препятствием для транспортных потоков, в частности, мочевины из АЖ в капилляры децидуальной части матки. Одновременно блокируется транспорт пролактина, синтезируемого децидуальными клетками, в сторону околоплодного пространства.

Таким образом, несмотря на очевидные морфологические различия плодных оболочек при разных формах маловодия, имеются общие признаки, такие как воспалительные, атрофические или некротические повреждения децидуальных материнских клеток, либо нарушения транспорта их продуцентов — пролактина, простагландинов и релаксина в сторону околоплодных вод. Так как эти биологически активные вещества участвуют в регуляции объема амниотической жидкости и транспорта мочевины в сторону материнского организма, то складываются местные условия для маловодия, хотя нельзя не учитывать здесь и малоизученные механизмы, исходящие от плода.

Диагностика маловодия основывается на констатации отставания размеров высоты стояния дна матки и окружности живо-

та от срока беременности и снижении двигательной активности плода, при которых возникает подозрение на снижение объема АЖ. При влагалищном исследовании в родах плодный пузырь вялый, передние воды практически отсутствуют, а плодные оболочки “натянуты” на головке плода.

Более точное определение маловодия и степени его выраженности возможно при УЗИ по одному из описанных выше методов. Исследование биохимического, гормонального и иммунологического состава АЖ при маловодии может быть весьма информативным, но, к сожалению, данных об изменении состава АЖ при маловодии мы не встретили ни в отечественной, ни в иностранной литературе. Этот важный, с теоретической и практической точек зрения, раздел акушерства остается почти неизученным.

По нашим данным, представленным в таблице 22, у женщин с маловодием отмечается умеренная гиперпротеинемия — от  $2,8 \pm 0,34$  г/л до  $3,2 \pm 0,12$  г/л. Содержание глюкозы, особенно при сочетании маловодия с ЗРП, повышается и колеблется в пределах от  $1,42 \pm 0,36$  ммоль/л до  $1,81 \pm 0,71$  ммоль/л. Уровень щелочной фосфатазы при снижении объема АЖ колеблется в пределах от  $130,3 \pm 21,4$  г/л до  $135,1 \pm 32,5$  г/л.

Учитывая, что щелочная фосфатаза является специфическим для плаценты ферментом, отражающим его функцию, можно предположить сочетание недостаточности плодных оболочек и плаценты, приводящее к ЗРП. Уровень мочевины при маловодии также повышается. Ее содержание в АЖ колеблется в пределах от  $6,2 \pm 0,4$  ммоль/л до  $7,9 \pm 0,6$  ммоль/л. В то же время следует отметить, что уровень электролитов в АЖ остается в пределах нормы и колеблется для калия в пределах от  $4,9 \pm 0,2$  ммоль/л до  $6,0 \pm 0,3$  ммоль/л, а для натрия — от  $127,7 \pm 0,9$  ммоль/л до  $130,3 \pm 0,5$  ммоль/л.

При изучении гормонального состава АЖ (табл.22) нами выявлено увеличение содержания эстрадиола ( $14,8 \pm 0,5$  ммоль/л) и

**Таблица 22**

**Содержание некоторых гормонов в АЖ при маловодии**

Гормон	Концентрация
Эстрадиол	$270,7 \pm 29,3$ нг/мл
Инсулин	$128,4 \pm 13,79$ мкМЕ/мл
Хорионический гонадотропин	$1177,5 \pm 928,5$ мкМЕ/мл
Плацентарный лактоген	$0,32 \pm 0,16$ мкг/мл
Пролактин	$362,6 \pm 42,5$ нг/мл

$\alpha$ -фетопротеина ( $270,7 \pm 29,3$  нг/мл). Однако увеличение концентрации всех перечисленных ингредиентов нельзя объяснить простым сгущением АЖ, так как одновременно с повышением уровня одних гормонов снижается содержание других, таких, как инсулин, HCG, плацентарный лактоген, пролактин.

Уровень IgA и IgG в АЖ колебался соответственно в пределах от  $0,156 \pm 0,008$  г/л до  $0,170 \pm 0,002$  г/л и от  $0,21 \pm 0,01$  г/л до  $0,03 \pm 0,08$  г/л. Ретроспективное сопоставление содержания гормонов и иммуноглобулинов в АЖ с изменением их объема свидетельствует о вовлечении в патологический процесс всех слоев плодных оболочек, участвующих в синтезе HCG, пролактина, плацентарного лактогена и других веществ с высокой биологической и иммунологической активностью.

Сопоставление различных механизмов патогенеза развития маловодия с клинико-лабораторными данными о течении беременности при маловодии позволило определить диагностические критерии для своевременного выявления и патогенетически обусловленного лечения различных форм олигогидрамниона (табл. 23).

До настоящего времени способов патогенетической коррекции маловодия нет.

Большое значение придается параплацентарному обмену для нормализации нарушенного объема АЖ и влиянию через него на гомеостаз ФПС.

Н.М.Дорофеев (1966) предложил применять для интраамниального введения физиологический раствор следующего состава: натрия хлорида — 2,8 г, калия хлорида — 0,2, кальция хлорида — 0,06 г, магния сульфата — 0,054 г, натрия гидрокарбоната — 0,3 г, глюкозы — 3,5 г, дистиллированной воды — 500 мл.

М.В.Федорова, Е.П.Калашникова (1982) отмечают эффективность использования для интраамниального введения растворов глюкозы в низких концентрациях и аминокислот.

Однако низкая эффективность лечения свидетельствует о том, что все эти растворы не могут полностью компенсировать недостаточную функцию весьма сложной по составу АЖ.

Как показали проведенные нами морфологические исследования плодных оболочек, при маловодии нарушается как секреторная, так и резорбционная их функции, что приводит к изменению биохимического, гормонального и иммунологического состава, то есть развивается “недостаточность” плодных оболочек, степень выраженности которой коррелирует с изменением объема АЖ.

В связи с этим нами была предложена схема патогенетической терапии и профилактики осложненного течения беременно-

Таблица 23

## Диагностические критерии различных форм маловодия

Вид маловодия	Маловодие на фоне парietального мембранита	Маловодие на фоне атрофического поражения плодных оболочек	Маловодие на фоне дизонтогенетического поражения плодных оболочек
Время возникновения	35-36 недель	28-32 недели	16-36 недель
Предрасполагающие факторы	Острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матери в начале III триместра беременности	Гипертоническая болезнь, вегетососудистые дистонии, нарушения жирового обмена	Инфекционно-воспалительные заболевания непосредственно перед зачатием и в I триместре беременности
Количество околоплодных вод, мл	200-500	150-300	50-100
Наличие ЗРП %	25,0	46,0	86,0
Наличие пороков развития	-	-	54
Обсемененность родовых путей, %	100	68	100
Обсемененность околоплодных вод, %	4,0	-	-
Показатели общего и местного иммунитета	Выраженное снижение	Умеренное снижение	Снижены
Содержание пролактина	Снижено	Умеренное снижение	Снижены
Содержание плацентарного лактогена	Снижено	Норма	Резкое снижение
Содержание эстрадиола	Норма	Снижено	Умеренное снижение

сти и родов у женщин с маловодием (табл. 23). Исходя из того, что  $\frac{3}{4}$  объема АЖ составляет продукт ультрафильтрации плазмы крови матери через плаценту и плодные оболочки, мы предложили использовать с заместительной целью при выраженном маловодии интраамниальное введение ультрафильтрата плазмы материнской крови, полученной при изолированной ультрафильтрации.

Для обоснования предложенной нами методики был проведен сравнительный анализ биохимического состава ультрафильтрата плазмы крови матери и АЖ.

Сходство состава АЖ и ультрафильтрата плазмы материнской крови позволило применить последний для коррекции маловодия.

Для получения ультрафильтрата плазмы использовали метод изолированной ультрафильтрации. Он основан на конвекционном освобождении крови от воды и растворенных в ней веществ путем создания положительного гидростатического давления со стороны крови или разрежения с внешней стороны полупроницаемой мембраны (Shaldon L., 1977).

Метод предложен в 1976 г. S. Bergstrom для дозированного удаления любого количества жидкости за короткий промежуток времени. Изолированная ультрафильтрация позволяет немедленно начать извлечение жидкости из организма, удалить ее с заданной скоростью и в нужном объеме. При необходимости ультрафильтрацию можно немедленно прекратить. Она не меняет электролитного состава и осмоляльности плазмы. Стабильность электролитного состава и осмоляльности плазмы, повышение онкотического давления плазмы обеспечивают адекватный приток интерстициальной жидкости в сосудистое русло.

Противопоказаниями к ультрафильтрации являются: необратимые изменения в миокарде, кровотечение, нестабильная гемодинамика при АД меньше 80 мм рт.ст., нарушение мозгового кровотока.

**Техника изолированной ультрафильтрации:** доступ к сосудам осуществляют путем пункции и катетеризации бедренной или подключичной вены по методу Сельдингера. Используют следующую аппаратуру: роликовый насос от СДТ-8 и диализатор капиллярный (полуволоконный) с кровопроводящими системами фирмы Гамбро (Швеция), площадью 1,6м<sup>2</sup>.

Забор крови осуществляют из бедренной вены с кровотоком снизу вверх, возврат крови происходит в подключичную вену. Скорость кровотока составляет 150–200 мл в 1 мин., ТМД — 200–300 мм рт.ст., скорость ультрафильтрации — 1000–2000 мл/час. Продолжительность процедуры 1 час. Процедуру производят на фоне тотальной гепаринизации с использованием 10000–15000 ЕД гепарина. Ультрафильтрат забирают в стерильные флаконы емкостью 200мл в асептических условиях.

Ультрафильтрат вводят по следующей методике. Локализацию плаценты перед амниоцентезом, позицию, вид, членорасположение определяют с помощью УЗИ и одновременно исследуют фактический объем АЖ и ее дефицит в соответствии с данным сроком беременности.



Процедуру выполняют в условиях операционной.

Точку пункции брюшной стенки для амниоцентеза выбирают между головкой и передним плечиком, лучше со стороны мелких частей плода.

Во время амниоцентеза предварительно производят забор АЖ для контрольного анализа.

Затем по мандрену в полость амниона вводят тонкий катетер и через линеомат вводят ультрафильтрат, подогретый до температуры тела, со скоростью 200 мл/час. После окончания трансфузии место пункции обрабатывают асептическим раствором и накладывают асептическую повязку.

У всех беременных после процедуры ультрафильтрации отмечалось улучшение общего состояния и гемодинамических показателей.

Объем вводимого ультрафильтрата, частота и количество его интраамниального введения зависят от степени маловодия, срока беременности и состояния плода.

На основании биохимических, гормональных и морфологических критериев состояния АЖ и плодных оболочек при маловодии нами предложены следующие модификации коррекции маловодия.

При маловодии, развившемся на фоне париетального мембранита, для которого характерны наибольшая обсемененность родовых путей и АЖ, снижение гуморального иммунитета и уменьшение концентрации пролактина и плацентарного лактогена (в зависимости от пути инфицирования), лечение включает:

1) интраамниальное введение ультрафильтрата плазмы материнской крови с заместительной целью;

2) интраамниальное введение антибиотиков после предварительного бактериологического исследования АЖ с учетом чувствительности к ним микрофлоры;

3) иммунотерапию, заключающуюся во внутрикожном введении беременной отмытых лимфоцитов мужа (донора). Методика получения взвеси отмытых лимфоцитов предложена В.И. Говалло (1981) и успешно используется при невынашивании беременности.

**Оснащение и реактивы.** Стандартные флаконы для взятия крови объемом 250см<sup>3</sup>, одноразовые системы для взятия крови, стерильный перевязочный материал, термостат на 37°С, лабораторные штативы, пипетки Пастера, центрифужные пробирки объемом 10см<sup>3</sup>, микроскоп, шприцы для инъекций объемом 5 и 20см<sup>3</sup>, иглы для внутрикожных инъекций и иглы-фильтры, применяемые при внутривенных инфузиях, камеры Горяева для подсчета

форменных элементов крови, пипетка Сали емкостью 0,02мл, биксы для стерильного материала, резиновые перчатки к центрифужным пробиркам, изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствора Трилона, 96% спирт, краситель для подсчета лимфоцитов (трипановый синий).

**Подготовительная работа.** В стерильные флаконы для взятия крови разливают 5% раствор трилона Б в количестве 10–15мл. Флаконы автоклавировуют при температуре 120°C в течение 5–7 мин. Стерильный раствор трилона Б годен для работы в течение 1 мес со дня автоклавирования.

В бикс помещают центрифужные пробирки, пипетки Пастера, резиновые пробки к пробиркам, шприцы и иглы. Материал для автоклавирования закладывают комплектами с учетом количества женщин, которым планируется проводить иммунотерапию.

В другом биксе автоклавировуют перевязочный материал, необходимый при эксфузии крови для инъекций.

**Техника выделения лимфоцитов.** В стерильные флаконы с 5% раствором трилона Б набирают 100–150 мл венозной крови мужа беременной в соотношении 1:10. На флаконе необходимо обозначить фамилию, имя и отчество донора. После этого флаконы с кровью ставят под углом 45° на 30–45мин, а затем вертикально на 5–10 мин для выравнивания уровня эритроцитов.

Последующие этапы работы выполняют в стерильном боксированном помещении. Все манипуляции по приготовлению взвеси лимфоцитов осуществляют над спиртовкой.

**Выделение взвеси лимфоцитов.** Верхний надосадочный слой (2/3 надосадочной жидкости), содержащий плазму с лейкоцитами, пипеткой Пастера переносят в центрифужные пробирки. Это можно сделать, не вскрывая флакона, с помощью двух игл (одна может служить фильтром, другая необходима для отделения плазмы) и одного шприца.

Пробирки закрывают пробками и центрифугируют в течение 10 мин при скорости 1500 об/мин.

Затем надосадочную жидкость (плазму крови) удаляют, а оставшиеся в осадке клетки, 90% которых составляют лимфоциты, собирают из всех пробирок и переносят в одну, где их ресуспендируют в 2–3 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Для подсчета общего количества лимфоцитов из пробирки пипеткой Сали берут 0,02 мл клеточной взвеси и переносят под предметное стекло в камеру Горяева. Подсчет производят во всех больших квадратах, учитывая общее количество и жизнеспособность выделенных лимфоцитов. После подсчета клеток в 1мл их

концентрацию в изотоническом растворе натрия хлорида доводят до 25–30 млн/мл. Обычно число клеток составляет 95–98%.

Полученную взвесь лимфоцитов в количестве не менее 100–120 млн в 3–4 мл раствора вводят подкожно или внутривенно. Лучше ее вводить внутривенно в несколько точек (4–6) наружной поверхности плеча или между лопатками. Места инъекции смазывают спиртовым раствором йода.

Взвесь лимфоцитов следует вводить в течение 1 часа после ее получения. Длительность процедуры, начиная с момента взятия крови у мужа и до инъекции, — 2 ч.

После введения клеток, особенно внутривенного, наблюдается местная воспалительная реакция, которая через сутки проходит. В течение 2 суток после инъекции место введения клеток нельзя мыть.

Забор крови (100–150 мл) проводят в стерильных условиях.

Нормализация биоценоза влагалища достигается использованием в качестве эубиотической флоры и иммуномодулятора местного иммунитета ацидофильных лактобактерий (флорадофиллюс, содержащий  $5 \times 10^9$  живых микроорганизмов — лакто- и бифидобактерий)

При выявлении маловодия, развивающегося на фоне атрофии децидуальной оболочки, чаще всего наблюдающегося у беременных с сосудистыми дистониями и нарушением обмена веществ и проявляющегося выраженным снижением содержания пролактина и эстрадиола, мы проводили:

- 1) лечение основного заболевания, на фоне которого возникло маловодие;
- 2) заместительную терапию путем интраамниального введения ультрафильтра плазмы материнской крови;

При выявлении дизонтогенетической формы маловодия, которая чаще всего сочетается с пороками развития плода и ЗРП III ст. и характеризуется резким падением содержания пролактина и плацентарного лактогена с одновременным повышением уровня  $\alpha$ -фетопротеина, после предварительного исключения пороков развития плода мы проводили заместительную терапию путем интраамниального введения ультрафильтра плазмы материнской крови до достижения жизнеспособности плода с последующим досрочным родоразрешением.

При диагностике ЗРП проводили медикаментозную терапию ПН по схеме, предложенной В.Е.Радзинским и П.Я.Смалько (1987, 1992, 2002):

- 1) магнизиальный и b-адреномиметический токолиз;
- 2) метилксантины — трентал по 7мл/кг; 2,4% раствор эуфиллина по 10 мл с 5% раствором глюкозы (200мл) внутривенно капельно;
- 3) биоантиоксидант эссенциале по 0,5мг/кг;

### **5.3.5.2. Прогнозирование исхода беременности и родов при маловодии**

Тактика ведения беременности и родов во многом зависит от времени возникновения и степени выраженности маловодия.

Наиболее плохим прогностическим признаком исхода беременности для плода является развитие маловодия во II триместре беременности. В случае сочетания выраженного маловодия с ЗРП общая перинатальная смертность увеличивается со 132 до 187,55 ‰, а редуцированная — с 17,7 до 109 ‰. Учитывая крайне высокий перинатальный риск у беременной с ЗРП на фоне выраженного маловодия, необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности.

Если маловодие возникло или диагностировано при сроке беременности после 28 нед, показано комплексное обследование (гормональное, биохимическое, ультразвуковое) для определения состояния фетоплацентарного комплекса.

При сочетании маловодия в III триместре беременности с ЗРП исход беременности остается проблематичным.

Проведенные в нашей клинике исследования показали, что медикаментозная терапия ЗРП I–II степени эффективна у 73% беременных с нормальным объемом АЖ и лишь у 12,1% с маловодием (речь идет о повышении адаптационных возможностей плода, а не о прибавке массы). Такие результаты объясняются сочетанием декомпенсированной ПН и маловодия, следствием чего является ЗРП. Поэтому наиболее оправдано досрочное родоразрешение.

При маловодии, развившемся в III триместре беременности, без нарушения роста плода, при правильном ведении беременной возможен благополучный исход родов.

Предложенная тактика позволила не только улучшить исходы для плода, но и снизить количество осложнений в родах.

### **5.3.5.3. Многоводие (полигидрамнион)**

Многоводие (полигидрамнион) — увеличение объема АЖ более 2000мл. Развивается как своеобразная водянка плодмести-

лица в течение II–III триместров беременности и подразделяется на две формы: хроническую и острую. Многоводие встречается примерно у 0,6–0,7% беременных.

**Этиология и патогенез.** Наблюдения Н.Г.Кошелевой и М.А.Ярцевой (1986) показали, что частота возникновения многоводия в разные сроки беременности колеблется в больших пределах. Она составляет при сроке беременности 16–19 нед — 1,5%, 20–23 нед — 8,9%, 24–27 нед — 12,2%, 28–32 нед — 28,4%, 33–35 нед — 19,6%, 36–38 нед — 19,6%.

Острое многоводие встречается крайне редко. Острое многоводие наблюдается при монозиготной двойне, но значительно чаще при инфекционных заболеваниях, особенно вирусных, и развивается при сроке беременности 16–24 нед.

Многоводие по степени тяжести подразделяется на:

- легкой степени — 2–3 л;
- средней степени — 3,1–5 л;
- тяжелой степени > 5 л.

В основном встречается хроническое многоводие легкой и средней степени тяжести. Данные о частоте хронического многоводия представлены в таблице 24.

По мнению В.Н. Кытманова (1962) указанная патология чаще наблюдается у женщин старшего репродуктивного возраста. У многорожавших частота многоводия составляла 6%, что можно связать со значительной отягощенностью анамнеза акушерской патологией и воспалительными гинекологическими заболеваниями.

Причины многоводия полностью не изучены. По данным В.Н. Кытманова (1962), наиболее часто (65,8%) многоводие возникает в холодный период года (с ноября по апрель). Возникновение многоводия в марте отмечалось почти в 5 раз чаще, чем в августе

**Таблица 24**

Частота многоводия по данным разных авторов

Автор	Год опубликования работы	Показатель, %
А.И. Петченко	1955	3
С. Козда	1956	1,2
В.Н. Кутманов	1962	0,49
А.Ф. Мирошниченко	1965	0,13
Л.С. Овчинникова	1972	1,1
М.Х. Каттаходжаева	1983	1,47
Е.Н. Кондратьева	1991	1,7

(соответственно у 12,6 и 2,6% беременных). В 1/3–1/3 наблюдений не удается определить его этиологию (Vogel M., 1984; Selkin I. et al., 1990).

Довольно четко выделились патологические состояния беременной и плода, при которых наблюдается избыточное накопление АЖ.

Многоводие часто наблюдается при сахарном диабете, инфекционных заболеваниях, изосерологической несовместимости крови матери и плода, пороках плода, двойнях.

По данным Н. Г. Кошелевой и М.А.Ярцевой (1986), первое место среди причин многоводия занимал сахарный диабет (24,6%), затем — пороки плода (19,8%, эритробластоз плода (11,5%), многоплодная беременность (8,4%).

Особенно часто многоводие возникает при латентно текущем и потенциальном сахарном диабете. Одни исследователи считают причиной его гипергликемию у матери и обнаруживают повышенный уровень глюкозы в АЖ, другие не находят подобной зависимости.

Представляет особый интерес изучение наличия корреляции между частотой возникновения многоводия и результатами пробы на толерантность к глюкозе. И.А. Калитс и У.Т. Лейснер (1981) выявили, что при нормальном тесте толерантности к глюкозе многоводие наблюдалось у 1,3% беременных, при сомнительном — у 4%, при диабетическом — у 11,1%. Диабетический тест толерантности к глюкозе отмечался у 7,9% беременных с многоводием.

Изучение частоты многоводия при сахарном диабете, проведенное в Институте акушерства и гинекологии РАМН, показало следующее. При компенсированном сахарном диабете частота многоводия не зависит от начала коррекции диабета. При регуляции содержания глюкозы в крови при сахарном диабете в первую половину беременности частота многоводия составляла 29%, в более поздние сроки — 33,3%. Вместе с тем, при сопоставлении частоты многоводия у женщин с ювенильным сахарным диабетом и у заболевших в более позднем возрасте, оказалось, что у последних частота этого осложнения в 2 раза больше.

По-видимому, в происхождении многоводия при сахарном диабете играют роль многие факторы, в том числе и иммунологические. Инсулин не проходит через плацентарный барьер, но вырабатывается поджелудочной железой плода и поступает в его кровоток, начиная с 8 нед. беременности. При сахарном диабете содержание инсулина в АЖ повышается почти в 6 раз. В связи с тем, что

у плодов женщин, больных сахарным диабетом, инсулин циркулирует в больших количествах, возможно образование комплекса инсулин-антиинсулин. Имеются и другие доказательства вовлечения фетоплацентарного комплекса в иммунологический процесс при сахарном диабете. Так, в пупочном канатике плодов, родившихся от матерей с сахарным диабетом, найдены антитела к инсулину (Galbraith R. et al., 1974).

Таким образом, учитывая высокое содержание инсулина в АЖ и иммунологические процессы, происходящие в фетоплацентарном комплексе у больных с сахарным диабетом, можно думать о возможном участии иммунных систем плода и матери в развитии многоводия. Об этом свидетельствует частое сочетание многоводия и эритроблостоza плода, причиной которого является иммунологический конфликт. Это в некоторой степени может объяснить повышенную частоту многоводия у беременных с ювенильным диабетом, у которых в большинстве случаев имеются сосудистые осложнения и предполагаются большие повреждения плаценты, чем у женщин с небольшой давностью заболевания, что облегчает прохождение антител к плоду.

Некоторые авторы отводят особое место в образовании и метаболизме АЖ почкам плода. Они предполагают, что многоводие является следствием полиурии плода в ответ на повышенный переход глюкозы к плоду. В подтверждение приводят данные об отсутствии многоводия при компенсированном сахарном диабете. Другие рассматривают многоводие как ответную реакцию эпителия амниона на высокое содержание сахара в АЖ.

С.А.Зубарик и соавторы (1980) считают, что развитию многоводия могут способствовать изменения в сосудах миометрия при тяжелотекущем сахарном диабете. Косвенным подтверждением этого является увеличение в 2 раза частоты многоводия при длительном, тяжелотекущем сахарном диабете по сравнению с аналогичным показателем при заболевании меньшей давности.

О связи многоводия с инфекцией известно давно. В.В. Иванова (1963) показала, что более 1/3 женщин с многоводием во время беременности перенесли инфекционные заболевания. Заслуживает внимания факт увеличения частоты внебольничных абортov в анамнезе женщин, страдающих многоводием. Так, по данным В.Н. Кытманова (1962), после внебольничных абортov многоводие развивается у 38,1% женщин.

В последние годы все большее значение в этиологии хориоамнионита отводится генитальной микоплазме и хламидиям (MacDonald P., Katz D., 1983). Установлена связь между бессимптом-

ной бактериурией, пиелонефритом и хориоамнионитом (Naeye R., 1979; MacDonald P., Katz D., 1983).

Имеются отдельные сообщения, подвергающие сомнению роль микоплазмы в развитии внутриамниальной инфекции (Giacomini T. et al., 1980). Blanko J., Gibbs R. (1981) предполагают, что *Mycoplasma hominis* является не непосредственным возбудителем внутриамниальной инфекции, а комменсалом других микроорганизмов, ответственных за развитие инфекции. Изучение микрофлоры канала шейки матки беременных, в гениталиях которых обнаружена *Mycoplasma hominis*, показало, что в 45,5% случаев имеется сапрофитная и условно-патогенная микрофлора и в 2% — патогенные микроорганизмы. Биоценоз в этих группах был нарушен (Ярцева М.Я., Кошелева Н.Г., 1986).

Ассоциация микроорганизмов (табл. 25) способствует проявлению микоплазмами своих патогенных свойств, что приводит к развитию воспалительного процесса в половых путях матери и проникновению инфекции в плодное яйцо. Это доказывается одновременным присутствием генитальной микоплазмы во влагалище и плодных оболочках. Частота многоводия при наличии *Mycoplasma hominis* достигает 16,7% (Моисеенко М.М., 1983).

При многоводии высока частота пороков развития плода — от 20 до 83%. Первое место среди них занимает поражение ЦНС,

Таблица 25

Микрофлора в различных локусах у беременных с многоводием и их новорожденных, %

Микрофлора	Родовые пути	Моча	Наружный слуховой проход новорожденного
Стафилококк условно патогенный	16,0	30,0	30,4
Стафилококк патогенный	13,8	14,3	10,0
Стафилококк группы Д	5,0	5,5	2,5
Стрептококк негемолитический	17,0	2,7	-
Клебсиелла	5,5	3,5	2,1
Кишечная палочка	25,0	14,0	17,5
Кандиды	8,3	3,8	2,5
Энтеробактерии	14,2	10,0	2,5
Грамположительная палочка	8,2	11,1	5,0
Микробные ассоциации	50,0	14,3	12,7
Обсемененность	100	71,5	75,0



атрезии верхнего отдела пищеварительного канала, поликистоз почек, легких. Все эти пороки развития плода вызывают нарушение нормального процесса секреции и резорбции вод. Так, одни авторы считают, что при анэнцефалии нарушается процесс глотания. По мнению других авторов, при анэнцефалии развивается полиурия из-за гормональной недостаточности вследствие агенезии гипофиза; при атрезии пищевода нарушается продвижение жидкости по пищеварительному каналу; при патологии легких повышается продукция жидкости легочной тканью (Kraus H., 1980). При многоводии часто существует опасность внутриутробного поражения и развития порока сердца.

Как справедливо отмечают М.А. Ярцева и Н.Г. Кошелева (1986), сложно ответить на вопрос, что является первичным: пораженный плод или причина, которая приводит к поражению плода и одновременно вызывает развитие многоводия. По-видимому, более вероятно второе предположение, так как закладка органов плода происходит в первые 3 мес. беременности, а многоводие в большинстве случаев возникает позже.

Среди возможных причин многоводия обычно выделяют:

1) первичную гиперпродукцию эпителием амниона компонентов АЖ;

2) избыточную транссудацию через фетальные сосуды хориальной пластинки, что прослеживается у плода-реципиента (полнокровная плацента) при трансфузионном синдроме у близнецов или обширной гемангиоме плаценты (Vogel M., 1984);

3) связь с некоторыми пороками развития плода;

4) патологию матери при сахарном диабете (глюкозурия как причина осмолярных нарушений), нефропатиях и заболеваниях сердца, способствующих увеличению давления в венах матки.

Анализ собственных наблюдений плодных оболочек, плаценты и пуповины при выраженном многоводии показал, что их морфологическая картина более однообразна по сравнению с различными клинико-морфологическими формами маловодия. Так, эпителий амниона плодных оболочек более сохранен, образует многочисленные выросты в сторону околоплодного пространства, что впервые было отмечено Orsel L. et al. (1980). Вместе с тем, только в 1/3 наблюдений отмечен распространенный полипоз, то есть многократное ветвление эпителия амниона; чаще это были небольшие выросты, которые чередовались с обычным линейным расположением амниона. На световом уровне эпителий был утолщен, состоял из сохранных клеток цилиндрической и кубической формы с широкими светлыми промежутками между ними. Часто выявлялись

участки регенерации эпителия амниона; среди клеток обычной формы обнаруживались более крупные, округлые клетки с базофильными ядрами, в которых изредка наблюдались митозы.

Электронно-микроскопические исследования подтвердили мнение Seekin I. et al. (1990) об увеличении числа микроворсинок эпителия амниона при многоводии. Мы наблюдали гиперпластическую перестройку микроворсинок, которые путем многократного ветвления и увеличения их числа создавали высокую плотность их расположения в апикальной части амниоцитов, то есть на границе с АЖ. Тем самым подвергнуто сомнению предположение S. Pollard et al. (1989) о том, что при многоводии в основном имеют место вариации микроворсинок амниоцитов в пределах норма.

Межклеточные каналы — основные пути резорбции воды и растворенных в ней веществ — при многоводии значительно расширяются (Orsel L. et al., 1980; Seekin I. et al., 1990), хотя некоторые авторы (В.Н. Кытманов, 1962; Hebertson R.M. et al., 1986) находили, напротив, редукцию межклеточных каналов.

По нашим данным, на ультраструктурном уровне четко прослеживается избыточное развитие межклеточных каналов, в частности, почти исчезают щелевидные контакты и превалируют расширенные пространства между соседними амниоцитами. Кроме прироста их площади, отмечается избыточное число микроворсинок, берущих начало от латеральной поверхности клеток. В цитоплазме эпителия амниона выявляются множественные везикулы, расширение шероховатой эндоплазматической сети и митохондрий, то есть все признаки высокой синтетической активности амниоцитов. Однако относительно редко встречаются липидные гранулы, особенно по сравнению с их содержанием в клетках нормальных плодных оболочек при нормальном количестве АЖ.

Важной гистологической находкой является значительное утолщение и уплотнение компактного слоя плодных оболочек при многоводии, что было ранее показано в работах В.Н. Кытманова (1962) и К.А. Кирсановой (1967).

Примерно в половине наблюдений отмечалось очаговое утолщение компактного слоя при общем истончении оболочек в этих местах. Прирост толщины компактного слоя осуществляется за счет клеточного компонента — увеличения числа фибробластов и внеклеточного матрикса — коллагеновых волокон. Электронная микроскопия подтвердила высокую морфофункциональную активность фибробластов, в которых содержится множество цитоплазматических отростков, окруженных формирующимися в матриксе коллагеновыми волокнами. Помимо плотных участков, в компакт-

ном слое постоянно встречались рыхлые поля с прижизненным отеком и отслойкой. Не удалось подтвердить строгой зависимости последовательного утолщения компактного слоя и количества АЖ, о которой сообщила К.А. Кирсанова (1967). Напротив, в отдельных наблюдениях при резко выраженном многоводии (около 10000 мл) компактный слой имел нормальную толщину.

При окрашивании по Маллори обнаружено преимущественное накопление кислых мукополисахаридов, что соответствовало данным, приведенным В.Н. Кытмановым (1962) и К.А. Кирсановой (1967).

При многоводии часто выявляются обеднение и дистрофические изменения клеток ЦТ, который представлен главным образом вакуолизированными формами. На полутонких срезах четко виден процесс слияния отдельных вакуолей в крупные полости; ядро оттесняется к периферии цитоплазмы, подвергается рексису, лизису, и клетка гибнет. Кроме того, между соседними клетками ЦТ образуются широкие пространства с множеством коротких микроворсинок.

По мнению L.Orcel et al. (1980), подобные полости выявляются в цитоплазме клеток. Наши исследования показали, что это межклеточные каналы, поскольку между ними выявляются щелевидные контакты двух соседних клеток. Нет сомнений в том, что расширенные пространства между ЦТ являются функциональным продолжением расширенных каналов эпителия амниона, составляющих в целом единую микроанатомическую систему.

Иными словами, редукция эозинофильного ЦТ — продуцента плацентарного лактогена — сочетается с расширением путей резорбции воды и мочевины.

Изредка в слое ЦТ оболочек встречались атрофичные ворсины, но их количество не было таким большим, как у беременных третьей подгруппы маловодия. Децидуальная оболочка местами была очень тонкой, но большинство ее участков соответствовало норме; выявлялись группы сохранных децидуальных клеток. Нам не удалось обнаружить увеличения количества сосудистых лакун в децидуальной оболочке, которое отмечали L.Orcel et al. (1980). Хотя в 13 из 15 наблюдений выявлены локусы нейтрофильных лейкоцитов, их нельзя было расценивать как децидуит.

Клинико-морфологические сопоставления выявили лишь незначительное уменьшение уровня плацентарного лактогена ( $0,54 \pm 0,06$  мкг/мл), а также практически нормальное содержание пролактина  $95013 \pm 1021$  нг/мл). Вероятно, синдром увеличения объема АЖ не связан с нарушением содержания этих гормонов.

При исследовании эпителия амниона плаценты выявлены избыточная складчатость, дополнительные выросты, что соответствовало аналогичным находкам в плодных оболочках.

Однако распространенность выростов в амнионе плаценты была меньшей, чем во внеплацентарных оболочках. Типичной для амниона плаценты была картина образования микрососочков: несколько тесно расположенных амниоцитов с концентрацией ядер в апикальной части отделяла от других широкая свободная зона, основанием которой был "оголенный" базальный слой эпителия. По наличию в более сохранных участках амниона широких межклеточных каналов и изолированных некротизированных амниоцитов можно заключить, что микрососочки эпителия являются исходом рабочей гипертрофии эпителия амниона при снижении его регенераторных возможностей в конце беременности.

Как и при маловодии, во всех наблюдениях многоводия строение ворсин плаценты соответствовало сроку беременности. В большинстве случаев отсутствовали выраженные микроскопические признаки ПН. В 1/3 наблюдений обнаружены начальные ее стадии. Как и M. Vogel (1984), мы наблюдали избыточное развитие стромы и компенсаторный ангиоматоз ворсин в отдельных котиледонах.

Микроскопия пупочного канатика выявила однотипную картину очагового отека вартонова студня с образованием крупных полостей. Эпителий амниона был, как правило, атрофичным, сосуды пуповины и хориальной пластинки — без особенностей.

В отличие от хронического многоводия в 2/3 наблюдений острого многоводия плодные оболочки были чрезвычайно тонкими и рыхлыми. Отмечалось заметное изменение толщины составляющих слоев за счет тонкого компактного слоя и прерывистого характера слоя ЦТ; в некоторых местах он был представлен лишь отдельными островками вакуолизированного ЦТ. Децидуальная оболочка резко истончена с редкими сохранными децидуальными клетками, сосудами и эндометриальными железами.

Возвращаясь к этиологии и патогенезу многоводия, можно сказать, что собственный морфологический анализ плодных оболочек и амниона плаценты не позволил выделить какую-то единственную причину данного клинического состояния. Следовательно, в своих оценках патогенеза многоводия мы не обладаем ключевой информацией о роли организма плода (его систем дыхания, пищеварения и выделения мочи) и матери в продукции АЖ.

Вместе с тем, на основании имеющихся морфологических данных можно сделать вывод о первичной гиперпродукции эпите-

лием амниона компонентов АЖ. В пользу такого патогенеза многоводия свидетельствует, во-первых, избыточная извитость амниона оболочек и плаценты. Если экстраполировать добавочную извитость амниона на всю площадь резко увеличенного околоплодного пространства, то следует говорить о существенном приросте массы секреторирующего эпителия амниона. Во-вторых, имеются убедительные ультраструктурные эквиваленты синтетической активности амниоцитов — ветвистые микроворсинки, хорошо развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум, митохондрии, микропиноцитоз. Наблюдаются интенсивные процессы их регенерации. Однако редко выявляемые липидные гранулы не позволяют говорить о гиперпродукции жирового компонента АЖ.

В большинстве наблюдений многоводия подтверждается резкая активизация транспорта АЖ по двум путям:

1) посредством диффузии — пассивного осмоса через оболочки (Lotgering K.F. et al., 1986);

2) через расширенные межклеточные каналы, как в эпителии амниона, так и в слое ЦТ.

Вместе с тем, нельзя не учитывать и обнаруженное в половине наблюдений многоводия значительное утолщение и, главное, уплотнение компактного слоя; прирост фибробластов и коллагеновых волокон приводит чаще всего к частичному блокированию реорборции воды и мочевины и, следовательно, способствует увеличению объема АЖ.

Если говорить о роли трансудации воды через фетальные сосуды хориальной пластинки и пуповины, то нам не удалось выявить соответствующих структурных эквивалентов.

В заключение следует подчеркнуть, что патогенез многоводия лишь частично можно объяснить патоморфологическими изменениями плодных оболочек. Нужны комплексные исследования, которые позволят охарактеризовать удельный вес всех продуцентов АЖ.

**Клиника и диагностика.** При многоводии чаще, чем при нормальном количестве АЖ, наблюдаются различные осложнения во время беременности и родов. Беременность может осложниться ранним токсикозом. Рвота отмечается у 36% беременных (Катаходжаева М.М., 1983).

Частым осложнением многоводия, особенно острой его формы, являются поздние аборт и преждевременные роды. По данным Н.Г. Кошелевой и М.А. Ярцевой (1996) угрожающее невынашивание беременности встречается в основном в сроки беременности до 12 нед. и после 23 нед. Авторы считают, что возникновение

угрозы невынашивания беременности в I триместре можно объяснить действием той же причины, которая привела к многоводию. Рецидив угрозы этой патологии во II и III триместрах беременности объясняется нарушением адаптации матки к увеличенному количеству АЖ. Подтверждением этого являются жалобы на боль внизу живота, которая связана с механическим растяжением матки.

Преждевременное прерывание беременности мы отмечали у 28,4% женщин с многоводием. Частота преждевременных родов составила 21,1%, поздних выкидышей — 7,3%. По данным Н.Г. Кошелевой и М.А. Ярцевой (1986), преждевременные роды наблюдались у 24,8% беременных с многоводием (в основном, страдающих сахарным диабетом).

Избыточное накопление АЖ способствует чрезмерной подвижности плода, что приводит к повышению его двигательной активности, вследствие чего часто возникают такие осложнения в родах, как обвитие пуповины вокруг шеи, преждевременное и раннее излитие околоплодных вод, выпадение пуповины и мелких частей плода.

Резкое увеличение числа случаев неправильного положения и предлежания плода является одной из характерных клинических особенностей многоводия. По данным А.И. Петченко (1955, 1963), частота поперечных положений плода при многоводии составляет 2,5%, по данным В.Н. Кытманова (1961, 1962) — 12,9%. Н.Г. Кошелева и М.А. Ярцева (1986) наблюдали неправильное положение плода (тазовое предлежание, поперечное положение) у 6,5% беременных.

Слабость родовой деятельности составляет, по данным различных авторов, от 16 до 21,9%, что можно объяснить снижением сократительной способности матки в связи с длительным перерастяжением ее стенок за счет избыточного накопления АЖ.

Частота преждевременного и раннего излития околоплодных вод при многоводии колеблется от 13,8 до 15%. По нашим данным, этот показатель у беременных с нормальным содержанием АЖ составляет 14,3%, что не позволяет согласиться с существующим мнением о важной роли многоводия в этиологии преждевременного и раннего излития околоплодных вод.

Частота кровотечения во время беременности и родов у женщин, страдающих многоводием, варьирует от 5% (Кошелева Н.Г., Ярцева М.А., 1986) до 38,4% (Кытманов В.Н., 1962). По нашим данным, частота кровотечения во время беременности и родов у женщин с хроническим многоводием составляет 6,2%, а у женщин с острым многоводием — 41,3%. Наиболее часто встречаются

гипо- и атонические кровотечения (65,5%) и кровотечение, связанное с частичным приращением и плотным прикреплением плаценты (21,9%).

В 17% случаев досрочного прерывания беременности (в связи с резким нарастанием количества АЖ и наличием пороков развития плода) массивное кровотечение возникло за счет ПОНРП через 1–1,5 ч после выведения околоплодных вод и начала родовозбуждения окситоцином.

Гестозы (в основном, отечная форма) встречаются у 5–20% беременных с многоводием. Столь высокую частоту токсикозов можно отчасти объяснить выраженными метаболическими нарушениями.

По нашим данным, общая и редуцированная перинатальная смертность при увеличенном объеме АЖ равна соответственно 32,9 и 4,12‰.

По данным различных авторов, причиной антенатальной и интранатальной смерти в большинстве случаев является гипоксия плода.

У новорожденных, родившихся от матерей, страдающих многоводием, часто развивается пневмопатия как за счет внутриутробного инфицирования, так и вследствие аспирационного синдрома. При многоводии увеличивается рождаемость маловесных детей в результате частого преждевременного прерывания беременности и ЗРП, развивающегося на фоне выраженного многоводия. Одновременно с этим, при многоводии, развившемся на фоне гипергликемии, повышается частота рождения плодов с массой тела более 4000 г (Кондратьева Е.Н., 1993).

В связи с увеличением частоты акушерской патологии у женщин с многоводием возрастает и количество акушерских пособий и оперативных вмешательств. По данным различных авторов, они составляют 21,5–57,7%.

По данным нашей клиники, частота кесарева сечения при многоводии составляет 20%. Диагноз выраженных форм многоводия не представляет трудностей. При остром многоводии отмечается быстрое увеличение размеров живота за счет роста окружности живота и высоты стояния дна матки. В связи с этим трудно, а иногда практически невозможно определить положение плода по методу Леопольда. При пальпации матки легко определяется флюктуация. В связи с многоводием сердечные тоны плода кажутся глухими или вообще не выслушиваются. При влагалищном исследовании во время родов плодный пузырь резко напряжен не только во время схваток, но и в паузах между ними.

Хроническое многоводие, особенно легкой степени, иногда установить трудно. В этих случаях необходимо проводить наблюдение в динамике, измеряя 1 раз в неделю высоту стояния дна матки и окружность живота. Быстрое увеличение этих показателей, а главное несоответствие размеров матки календарному сроку беременности свидетельствуют о многоводии и дают возможность поставить правильный диагноз даже в ранние сроки беременности.

Внедрение в акушерскую практику ультразвукового метода исследования, особенно его скрининговых программ, позволило более точно и в более ранние сроки (до появления клинических признаков — увеличение живота, одышка, тахикардия, нарастание симптомов нарушения кровообращения) выявлять увеличенный объем АЖ.

Ультразвуковая диагностика количественных изменений околоплодных вод описана в главе II.

**Прогнозирование исхода беременности.** С момента установления у беременной многоводия следует произвести ультразвуковое исследование для исключения аномалий развития плода в сочетании с определением уровня  $\alpha$ -фетопротеина и кариотипа плода.

В случае наличия признаков аномалий у плода беременность прерывают по медицинским показаниям.

При отсутствии признаков аномалий у плода тактика ведения беременной зависит от срока беременности и степени выраженности многоводия.

При нерезко выраженных симптомах многоводия (легкая и средняя степени тяжести) беременность пролонгируется до физиологического завершения на фоне динамического наблюдения и соответствующего лечения.

В случае острого многоводия, развившегося в сроки до 28 нед беременности, показано прерывание ее по медицинским показаниям путем трансабдоминального амниоцентеза с выведением избыточного количества АЖ со скоростью 200–500 мл/ч и интраамниальным введением простагландинов в гипертоническом растворе натрия хлорида в соответствующей сроку дозировке.

В случае развития острого или тяжелой формы хронического многоводия в сроки беременности после 28 нед. показано лечение одним из описанных ниже способов до появления признаков зрелости плода.

При нарастании клинических симптомов многоводия применяют досрочное родоразрешение. Учитывая осложнения, возникающие при родовозбуждении с амниотомией у женщин с многоводием, следует соблюдать следующие правила:



- 1) АЖ выпускать медленно по игле;
- 2) во избежание быстрого излития АЖ плодные оболочки вскрывать не в центре, а сбоку, выше внутреннего зева;
- 3) в случае разрыва плодных оболочек АЖ выпускать, не извлекая руки из влагалища, чтобы предупредить выпадение пуповины или мелких частей;
- 4) родовозбуждение окситоцином начинать не ранее чем через 2 ч от момента выведения АЖ (то есть после медленного сокращения объема полости матки и уплотнения ее стенок) во избежание преждевременной отслойки плаценты;
- 5) конец второго и весь третий период родов вести на фоне применения средств, повышающих тонус матки.

**Рациональная комплексная терапия.** Лечение многоводия следует проводить с учетом этиологических факторов. Используемые до настоящего времени антибактериальная, дегидратационная терапия, бессолевая диета, ограничение жидкости не дают практических результатов. По данным А.П.Кирющенкова (1978), сравнительно низкая концентрация антибиотиков в крови плода и АЖ, создающаяся при антибиотикотерапии с использованием средних терапевтических доз этих препаратов, оказывается нередко недостаточной для подавления возбудителей инфекции плода и плодных оболочек. Антибактериальную терапию в этих случаях назначают без учета микрофлоры АЖ и чувствительности ее к антибиотику.

Исходя из этого, нами (Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., 1990) предложен способ интраамниального введения антибиотиков с предварительным выведением избыточного количества АЖ путем амниоцентеза и определением чувствительности их микрофлоры к антибиотикам.

М.S.Cardwell (1987), V.Gembruch et al. (1988) предлагают в целях пролонгирования беременности метод терапевтического амниоцентеза при отсутствии роста колоний микрофлоры АЖ. Авторы полагают, что выполнение этой процедуры под контролем УЗИ с удалением 500 мл АЖ в 1 час с интервалом в 1 сутки позволяет свести к минимуму риск осложнений.

Существуют методы лечения многоводия с интраамниальным введением витаминов, эуфиллина. М.S.Cardwell (1987) предложил таким способом вводить антидиуретический гормон для активизации аденилциклазы, способствующей повышению проницаемости амниона.

D.Carbol и соавторы (1987) используют ингибитор простагландинсинтетазы — индометацин. Лечение начинают в срок

24–35 нед беременности и заканчивают в 35–38 нед. Препарат назначают по 2,2 – 3 мг/кг. При необходимости показаны постельный режим и  $\beta$ -адреномиметики. Продолжительность лечения 2–11 нед. В процессе лечения у всех беременных отмечалось снижение объема АЖ, высоты стояния дна матки.

Приведенные рекомендации базируются на представлении о многоводии как воспалительном процессе. Однако, полученные нами данные, предполагают полиэтиологичность многоводия, что в сочетании с особенностями патогенеза должно лечь в основу терапевтической концепции.

**Профилактика перинатальной патологии при многоводии.** Большое значение для исхода беременности и родов при многоводии имеют меры профилактики, а также методы лечения и тактика ведения беременных. В этом плане заслуживают внимания принципы, предложенные Н.Г. Кошелевой и М.А. Ярцевой (1986).

При наличии многоводия проводят всестороннее обследование беременной для выявления его причины (бактериологическое, иммунологическое, генетическое, эндокринологическое, осмотр смежными специалистами). Для этого необходимо:

- своевременное выявление и лечение осложнений беременности: угрозы прерывания, гестозов;
- активное выявление латентных очагов инфекции, особенно урогенитальной, и своевременное лечение с учетом обнаруженной микрофлоры;
- компенсация сахарного диабета с ранних сроков беременности;
- применение средств, улучшающих микроциркуляцию;
- при установлении диагноза многоводия госпитализировать беременную в родовое отделение для установления его причины и соответствующего лечения;
- при нарастании симптомов многоводия и отсутствии эффекта от проводимого лечения произвести досрочное прерывание беременности;
- родоразрешение производить бережно. Необходимо учитывать возможность выпадения пуповины и мелких частей плода, частичной ПОНРП, кровотечения;
- в ранний неонатальный период особого внимания требуют дети, родившиеся от матерей с многоводием, учитывая возможность травмы в родах и внутриутробной инфекции.

Предложенная авторами методика ведения беременности и родов при многоводии позволила снизить перинатальную смертность до 6,2 ‰, а редуцированную — до 3,4 ‰.

Мы наблюдали снижение частоты послеродовых инфекций у матерей, беременность которых протекала на фоне многоводия воспалительного генеза, в 2 раза. Послеродовая инфекция не отмечалась у новорожденных при лечении многоводия путем интраамниального введения антибиотиков. Однако вопрос об эффективной коррекции многоводия иммунного генеза остается открытым.

#### 5.3.5.4. Патология пуповины.

Анализируя состояние экстраэмбриональных образований при беременности и после родоразрешения, врачи уделяют должное внимание АЖ и плаценте, но совершенно недостаточно исследуют пуповину. Это происходит повсеместно, вопреки той важнейшей роли, которую играет пуповина как связующее звено между плодовым и плацентарным кровотоком. Однако современная ультразвуковая аппаратура позволяет не только рассмотреть анатомические детали и оценить функцию пуповины, но и применить полученные данные для более точной оценки состояния плода и прогноза для новорожденного.

Первой публикацией об антенатальном ультразвуковом осмотре пуповины можно считать статью Morin F.R., Winsberg F. (1978). Начиная с этого момента, работы, посвященные ультразвуковой визуализации пуповины и ее патологии, начинают появляться все чаще и чаще параллельно с совершенствованием ультразвуковой аппаратуры. К настоящему времени имеется более 1000 работ, посвященных данной проблеме. Актуальность ее в том, что аномалии строения и положения пуповины не только сами служат причиной перинатальных осложнений и перинатальной смертности, но и часто являются надежным маркером многих иных врожденных пороков развития плода и хромосомных аномалий. Патология пуповины чрезвычайно разнообразна. Поэтому рядом авторов были предприняты более или менее удачные попытки разработать классификацию патологических состояний пуповины. Из иностранных авторов можно упомянуть Browne F.J. (1925), Clausen I. (1989), Benirschke K. (1967), Hill L.M. (1987) Sherer D.M. (1997) и некоторых других. Из отечественных — Маккавеева М.Ю., Салиев Ш.С. (Минская патологоанатомическая школа — проф. Гулькевич Ю.В.), Алексанян Э.М. (1970) и некоторые другие.

На основании данных анализа литературных и собственных исследований нами была предпринята попытка разработать новую классификацию вариантов строения и расположения пуповины (Гагаев Ч.Г. и соавт., 1997, 1999); она представлена вначале в целом, а затем — детально.

### Варианты строения и расположения пуповины

1. размеры пуповины;
2. варианты пространственного взаиморасположения сосудов;
3. расположение фрагментов пуповины относительно друг друга и плода;
4. патология Вартонова студня;
5. отсутствие пуповины (аномалия развития эмбрионального стебля);
6. персистенция эмбриональных остатков;
7. сосудистые аномалии;
8. неоплазии;
9. омфалоцеле;
10. варианты прикрепления к плаценте;
11. ложные узлы;
12. изменения, обусловленные воспалением или травмой.

Клиническая оценка в соответствии с протоколом исследования на основе представленной классификации анте- и постнатально существенно повышает достоверность оценки состояния ФПС в целом и прогнозирования состояния плода, новорожденного и младенца уже со второго триместра беременности.

Рассмотрим каждый показатель в отдельности, а затем возможности предложенного протокола для клинических и научных целей.

### I. Размеры пуповины

#### 1. Длина пуповины:

- A. норма (40–70 см);
- B. длинная (> 70 см);
- B. короткая (< 40 см).

В разных источниках приводятся разные цифры по поводу того, какую длину пуповины считать нормальной. Окончательная точка в вопросе о длине пуповины поставлена, благодаря исследованиям R.L. Naeye (1985) и S. Nnatu (1991). Эти авторы независимо друг от друга на большом клиническом материале определили, что средняя длина пуповины при доношенной беременности составляет 58,5 см при стандартном отклонении, равном 12 см (см. таблицы 6, 7). Об антенатальном определении длины пуповины следует сказать, что эта задача пока неосуществима.

Абсолютная короткость пуповины (менее 40 см) встречается в 12,6 % от всех родов; пуповина короче 30 см встречается

в 0,78 % всех родов. Короткая пуповина часто сочетается с пороками плаценты (гипоплазия), плода (ЗРП) и может оказывать неблагоприятное влияние на плод, способствует асфиксии вследствие натяжения сосудов в короткой пуповине, разрыва их, преждевременной отслойке плаценты и преждевременным родам. Иногда наблюдается отрыв чрезмерно короткой пуповины.

Кроме абсолютной короткости пуповины выделяют еще и относительную, когда пуповина обычной длины укорачивается вследствие однократного или многократного обвития вокруг плода. Относительная короткость пуповины встречается гораздо чаще, чем абсолютная, и потому имеет гораздо большее практическое значение. По своему влиянию на течение родов и на плод оба вида укорочения одинаковы.

Длинная пуповина (более 70 см) встречается в 7,7 % от всех родов, более 80 см — в 3,7 % (Berg T.G., 1995). Чаще сочетается с обвитием, узлообразованием, выпадением пуповины, с многоводием. Бывает чаще у плодов мужского пола. Из наблюдавшихся до сих пор длинных пуповин наибольшая достигала 3 м в длину (Голубев В.А., (1973).

## 2. Диаметр пуповины:

- А. норма (15,6 + 1,5 мм (СО));
- Б. тощая;
- В. толстая.

Диаметр сосудов пуповины в третьем триместре — величина довольно стабильная, поэтому имеющийся разброс значений самого диаметра пуповины, в основном, обусловлен вариабельностью объема Вартонова студня. Benirschke К. (1974) приводит в качестве нормы толщину пуповины, равную 1–2 см (при доношенной беременности). В своем руководстве Romero R. et al. (1988) приводит, на наш взгляд, более удачный параметр — окружность (2,6–6,0 см)

Причинами толстой пуповины могут быть отек ее при диабете у матери, при гемолитической болезни плода, незаращение урахуса и некоторые другие состояния. Чаще встречаются утолщения не по всей длине, а локальные (опухоль, узлы, гематомы, аневризмы и т.д.).

Понятия толстая и тощая пуповина (пункты Б и В) правильнее было бы отнести в раздел патологии Вартонова студня, но учитывая тот факт, что в клинике в ходу эти термины, мы включили их в классификацию отдельными пунктами. Об антенатальном ультразвуковом выявлении толстой пуповины сообщал в 1985 году

Casola G. (2 случая — дети нормальные).

## II Варианты пространственного взаиморасположения сосудов пуповины:



**Рис. 5.33.** Взаиморасположение сосудов пуповины в поперечном сечении.

1. Взаиморасположение в поперечном сечении представлено на рис. 5.33:

А — наиболее частый вариант, это наиболее оптимальное компактное расположение сосудов, как бы “в кучку”. В одной пуповине на разных срезах можно встретить все 3 варианта. На наш взгляд, варианты Б и В нельзя отнести к норме. Они чаще наблюдаются при других видах патологии пуповины и сами, в какой то степени, являются маркерами или предикторами имеющейся или потенциально возможной перинатальной патологии.

2. Взаиморасположение сосудов по длине пуповины:

2.1. Вектор закручивания (chirality)

А. левый спин (норма);

Б. правый спин;

В. смешанный спин;

Г. отсутствие спина;

2.2. Индекс закручивания (coiling index)

А. слабый спин;

Б. нормальный спин ( $0,21 + 0,07(CO)/1$  см);

В. выраженный спин;

Г. перекрут.

Первая крупная работа, посвященная закручиванию пуповины, принадлежит перу Н.W. Edmonds (1954). Естественно, что он был не первым, заметившим, что сосуды пуповины имеют свойство закручиваться. Он же цитирует Беренгариуса (1521) и Фабрициуса (1600). В англоязычной литературе для данного феномена применяют термины helix, twist, spiral, spin. Следует упомянуть также другое фундаментальное исследование по этому вопросу,

проведенное Lacro R.V. et al. (1987). В 1993–94 годах были опубликованы две статьи Strong T.H. et al., посвященные ультразвуковой диагностике так называемого **неспирального расположения сосудов пуповины**. Они делают вывод о том, что неспиральное расположение сосудов является маркером возможных перинатальных осложнений. За последнее десятилетие появились десятки работ, посвященных этой проблеме. Частота левого спина составляет 83 %, правого спина — 12 %, отсутствие спина отмечают в 5 % всех беременностей. При УЗИ возможно не только выявление отсутствия спина, но и определение направления спина (правый или левый). На наш взгляд, любой тип расположения сосудов, кроме правильного левого спина является фактором риска. Исходя из индекса закручивания, приводимого Стронгом, и нормальной длины пуповины, равной при доношенной беременности 58 см, можно рассчитать, что в нормальной пуповине количество витков равно 11–12. Максимальное количество витков, найденных в пуповине (380) описал Shauta F. (1881). Естественно, что в этом случае речь шла о посмертных изменениях (перекрут). Непонятно только является ли перекрут причиной или следствием гибели плода; большинство авторов склоняются ко второму варианту (Edmonds H.W., 1954).

### III Расположение отдельных частей пуповины относительно друг друга и плода:

Частота однократного, двух-, трех- и четырехкратного обвития пуповины вокруг шеи при родоразрешении составляет 22,9 %, 3 %, 0,5 % и 0,07 %, соответственно (Larson J. et al., 1995). При обвитии пуповины часто регистрируются патологические данные ЧСС плода при кардиотокографии (КТГ) в конце родов, выше частота оперативного родоразрешения (акушерские щипцы), отмечается умеренное снижение рН в пупочной артерии. Ультразвуковая диагностика данной патологии улучшилась с внедрением в практику цветового доплеровского картирования (Belfort M.A. et al., 1993; Ertan A.K., 1994; Funk A. et al., 1995; Jauniaux E. et al., 1995; Collins J.H. et al., 1995).

Относительно ситуации, когда при обвитии пуповины вокруг шеи плодовый конец в месте перекреста накрывает плацентарный конец, следует сказать, что это не совсем обвитие, так как данная ситуация является результатом “проскальзывания” головки плода через петлю, образованную пуповиной. Обычно это происходит в I триместре, и при полном “проскальзывании” эмбриона через эту петлю образуется истинный узел пуповины. При неполном

же проскальзывании петля пуповины располагается в области шеи и имитирует обвитие. Данная ситуация интересна тем, что спонтанное антенатальное раскручивание здесь неосуществимо. Частота **предлежания пуповины**, согласно большинству авторов, составляет 0,6 % от всех родов, частота **выпадения пуповины** в родах равна 0,14%. Перинатальная смертность при выпадении пуповины достигает 16 % (Yla-Outinen A. et al., 1985).

Частота предлежания и выпадения пуповины выше при преждевременных родах, многоводии, неправильном положении плода, при длинной пуповине. Ультразвуковая диагностика предлежания пуповины нетрудна и по этой теме есть ряд публикаций (Lange I.R. et al., 1985; Sakamoto H. Et al., 1986; Pelosi M., 1990).

**Истинные узлы пуповины** встречаются в 0,5 % от всех родов, значительно чаще при длинной пуповине. Об успешной ультразвуковой диагностике сообщений пока не было.

Интересно отметить, что мы нашли 8 сообщений об ультразвуковом выявлении **покусывания или захватывания** пуповины рукой плода.

Захватывание пуповины рукой может стать причиной длительной брадикардии. В нашей практике был случай, когда при экстренном кесаревом сечении по поводу острой гипоксии плода, выявленной по выраженной брадикардии при КТГ, мы обнаружили тугое обвитие пуповины вокруг мошонки плода.

#### **IV Патология Вартонова студня:**

1. мукоидная дегенерация;
2. отек (толстая пуповина);
3. недоразвитие на всем протяжении (тощая пуповина).

Можно упомянуть сообщение Iaccarino M. et al. (1986), описавших один случай мукоидной дегенерации Вартонова студня, выглядевшей при УЗИ как киста пуповины.

Labarrere C. et al. сообщали в 1985 году о 3 случаях мертворожденности: во всех случаях отсутствовал Вартонов студень вокруг артерий. В доступной литературе мы встретили 8 сообщений об ультразвуковой диагностике мукоидной дегенерации или отека пуповины.

#### **V Отсутствие пуповины — Ахордия ( Аномалия развития эмбрионального стебля)**

Публикаций в виде case reports на эту тему довольно много. Полное отсутствие пупочного канатика — крайне редкий летальный порок. При этом плацента прикрепляется непосредственно к



телу плода. Почти всегда сочетается с дизрафическими пороками развития, несовместимыми с жизнью (Goldhofer W., Merz E., 1985; Lockwood C.J. et al., 1986; Goldstein I. Et al., 1989; Jauniaux E. et al., 1990; Funk A. et al., 1991; Giacoia G.P., 1992).

## VI Персистенция эмбриональных остатков у плода, новорожденного и взрослого:

### 1. Персистенция остатков у плода:

1.1. омфаломезентериальная киста;

1.2. аллантаисные кисты (незаращение урахуса).

### 2. Персистенция остатков у новорожденных, младенцев и взрослых:

#### 2.1. Остатки желточного (омфаломезентериального) протока:

— дивертикул Меккеля;

— терминальная связка;

— киста желточного протока (энтерокиста);

— кишечно-пупочный свищ.

#### 2.2. Остатки аллантаиса:

— незаращение урахуса (свищ);

— киста урахуса;

— синус урахуса.

Наиболее интересным нам представляется исследование Jauniaux E. et al. (1989). Они при микроскопическом исследовании пуповины обнаруживали эмбриональные остатки в 23% всех родов: остатки аллантаиса в 63%, омфаломезентериальные — в 6,6% и эмбриональные сосуды — в 30,4%, хотя эти проценты, на наш взгляд, резко завышены.

Персистирование эмбриональных структур желточного



**Рис. 5.34.** Варианты персистирования остатков омфаломезентериального протока.

протока проявляется группой врожденных пороков (рис. 5.34).

Персистирование внутрибрюшной части в 11–25% случаев протекает бессимптомно; из числа клинически манифестирующих пороков около 17% выражается полным незаращением желточного протока с образованием полного кишечно-пупочного свища (Авидон Д.Б., 1955). Последний соединяет пупочную ямку с участком подвздошной кишки на расстоянии 10–25 см от илеоцекальной заслонки и выстлан слизистой оболочкой подвздошной кишки, иногда с участками, построенными по типу желудка или двенадцатиперстной кишки (Поттер Э., 1971). Через свищ периодически выделяется кишечное содержимое; слизистая оболочка протока, выпячиваясь, придает пупку сходство с *anus praeternaturalis* (Бабаян А.Б., Соснина Т.П., 1967). Осложняется свищ эвагинацией, мацерацией и изъязвлением кожи вокруг пупка, флегмоной передней брюшной стенки.

Незаращение дистального отрезка внутрибрюшной части желточного протока проявляется пупочными свищами, не сообщаящимися с кишкой (неполный свищ, пупочная гранулема).

Незаращение проксимального отрезка внутрибрюшной части желточного протока носит название дивертикула Меккеля по имени исследователя, который в 1809 г. впервые указал на клиническое значение дивертикула подвздошной кишки и на его связь с желточным протоком. Дивертикул Меккеля обнаруживается примерно у 2% населения (из них в 80% случаев у мужчин) и представляет собой выпячивание стенки подвздошной кишки длиной 1–15 см, диаметром 0,5–5 см на расстоянии 10–25 см от подвздошно-слепки кишечной заслонки у детей и 40–80 см у взрослых (Бабаян А.Б., Соснина Т.П., 1967). В 10% случаев дивертикул Меккеля сочетается с другими врожденными пороками (Старшун Г.А., 1955), является постоянной находкой при ряде хромосомных болезней, особенно синдромах Патау и Эдвардса.

Незаращение средней части внутрибрюшного отрезка желточного протока при облитерированных проксимальном и дистальном концах проявляется образованием кисты желточного протока (энтерокисты), которая может быть связана с подвздошной кишкой или областью пупка. Осложняется нагноением, перекрутом ножки кисты, кишечной непроходимостью. Энтерокисты необходимо дифференцировать от других кистозных образований брюшной полости.

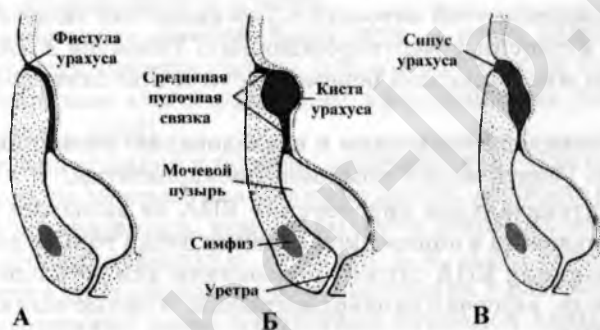
Облитерированный, но не рассосавшийся желточный проток называется терминальной связкой и имеет вид фиброзного тя-

жа, идущего от подвздошной кишки к пупку, наличие тяжа может приводить к странгуляции кишечных петель.

Тератогенетический терминационный период полного незаращения желточного протока и дивертикула Меккеля — до 6 нед.

**Персистирование урахуса** — открытый проток аллантаоиса. Патогенез объясняется недостаточной облитерацией урахуса. Наблюдается в следующих вариантах (рис. 5.35):

- 1) незаращение урахуса на всем протяжении от пупка до пузыря с мочевым свищом, открывающимся в пупке;
- 2) урахус облитерируется только в пупочном сегменте и может существовать долго без клинических проявлений;
- 3) частичное незаращение урахуса с облитерацией концов и



**Рис. 5.35.** Варианты персистирования остатков аллантаоиса.

открытой средней частью (киста урахуса). Содержимое кист — серозная или серозно-кровянистая жидкость, стенки представлены соединительной тканью с примесью гладкомышечных клеток, выстланы переходным эпителием. Большие кисты выстланы уплотненным эпителием, мышечных клеток не содержат. Полное персистирование урахуса описано в 1550 г. Varholomaeus Cabrolis у 18-летней женщины. В 1883 г. Tail описал впервые кисты урахуса. Частота персистирования урахуса среди детских аутопсий 1 случай на 7610, кист урахуса — 1 случай на 5000 (Duckett Y., Caldamone A., 1985).

Тератогенетический терминационный период — до 6-го месяца. Урахус обычно закрывается на 4–5 месяце беременности.

Лечение полного незаращения урахуса хирургическое в первые дни или месяцы жизни, неполного — начиная с 1-го года жизни. Согласно результатам, полученным Robert Y. et al. (1996),

остатки аллантаоиса можно выявить при УЗИ у 36 % всех обследуемых в возрасте от 1 месяца до 91 года.

### **VII Сосудистые аномалии пуповины.**

Единственную пупочную артерию (ЕПА) можно считать самым частым пороком развития плода (0,53% от всех родов).

Первые упоминания о ЕПА можно найти в работах Vesalius A. (1543), Fallopio G. (1561), Bauhin C. (1561) Первыми описали случай антенатального выявления ЕПА Jassani M.N. et al., (1980). Буквально все исследователи отмечают частое сочетание ЕПА с врожденными пороками развития (ВПР), хромосомными аномалиями, ЗРП, преждевременными родами и высокой перинатальной смертностью.

Недостаточно тщательное исследование пуповины приводит к недооценке этой патологии. Эта аномалия чаще обнаруживается при аутопсии у мертворожденных. Развитие ЕПА в 3–4 раза выше при многоплодной беременности и при сахарном диабете у матери.

Очевидной тенденции к наследованию аномалии не прослеживается. Генетический компонент нехарактерен.

Антенатальная диагностика ЕПА не вызывает трудностей при обнаружении в поперечном сечении петли только двух сосудов. Идентификация ЕПА служит показанием для детального обследования плода, включая эхокардиографию, с целью выявления сочетанных ВПР.

Таких плодов относят к группе повышенного риска задержки развития, и для них рекомендуется проведение динамического эхографического обследования (Gagaev Ch.G. et al., 2000).

У 21 % детей с ЕПА определяют сочетанные аномалии, а частота встречаемости, по данным аутопсии, превышает эту величину в 3 раза. Neifetz S.A. (1984) установил, что риск развития аномалий среди младенцев с ЕПА в 7 раз выше, чем среди детей контрольной группы.

При ЕПА высока частота краевого и оболочечного прикрепления пуповины. В то время как эти аномалии выявляются в 5,9 и 1,2% плацент при их исследовании, при ЕПА этот процент составляет соответственно 18 и 9,3.

Дети с ЕПА относятся к группе высокого риска пороков развития внутренних органов даже в том случае, если внешние аномалии не выявляются.

Однако если эти пороки не проявляются клинически в неонатальном периоде, риск развития летальных или тяжелых аномалий не так высок, как у детей без ЕПА. Долговременный прогноз

для детей с ЕПА и внутриутробной задержкой развития благоприятный, так как они достигают уровня развития здоровых детей.

При установлении диагноза ЕПА педиатру следует использовать такие неинвазивные методы, как неонатальное ультразвуковое сканирование, выявить субклинические формы аномалий. Использование инвазивных методов при отсутствии клинических проявлений аномалий нецелесообразно. Уровень интеллектуального развития детей с ЕПА, не страдающих пороками развития, не отличается от такового у детей с двумя артериями пуповины.

**К гипоплазии одной из артерий пуповины** следует относиться так же, как к ЕПА. Следует сказать, что артерии пуповины почти всегда отличаются друг от друга диаметром. Диагноз гипоплазии правомочен тогда, когда диаметр одной артерии превышает диаметр другой артерии на 50 % и более.

**Увеличение числа артерий более двух** — очень редкая ситуация. В литературе имеется только одно упоминание об ультразвуковой диагностике этого состояния при сращении близнецов (Cohen H.L. et al., 1992)

**Персистенция правой или обеих пупочных вен** — состояние довольно редкое, но диагностика довольно проста, особенно при ультразвуковом исследовании, при соблюдении рекомендуемых стандартов обследования (Jeanty P. 1990; Hill L.M., et al., 1994).

Имеется одно сообщение об обнаружении у новорожденного от преждевременных родов **отсутствия пупочной вены** (Browne F.J., 1925); причем данное состояние было отмечено в сочетании с ЕПА. Вместо вены присутствовала сеть капилляров.

**Артериовенозный шунт** — очень редкий вид патологии. Имеется только одно сообщение, описывающее 4 случая (Graham S.M. et al., 1989). Очень характерна, как и для других шунтов, сердечная недостаточность и неиммунная водянка. **Гематома пуповины** — это кровоизлияние в вартонов студень. Частота ее колеблется от 1 на 5505 до 1 на 12699 родившихся. Адекватного объяснения этого феномена не существует. Некоторые специалисты полагают, что гематома образуется при травме (перекрут, образование петель, узлов, вытяжение и пролапс пуповины) в области локальной слабости стенки сосуда. Внедрение в практику таких инвазивных методов, как фетоскопия и кордоцентез, возможно, обуславливает ятрогенные формы гематом. Размеры гематом колеблются от 1 до 4 см в ширину, а длина их может превышать 42 (!) см. Чаще всего она развивается ближе к месту вхождения пуповины в брюшную полость плода, но может локализоваться и в центральной части пуповины. Серьезным осложнением бывает прорыв гематомы в амнио-

тическую полость, так как это может привести к кровотечению у плода. Другим осложнением, описанным Fletcher M.A. et al. (1976), является инфаркт миокарда у новорожденного, вызванный эмболией сосудов сердца тромбом, источником которого была гематома пуповины.

О пренатальной идентификации гематомы есть два сообщения. У одного плода визуализировалось гипоэхогенное многокамерное образование размером 6х8 см. Причиной гипоэхогенности в этом случае оказалась давность образования сгустков, так как при свежих сгустках крови образование бывает гиперэхогенным. У другого плода гиперэхогенное образование было обнаружено после амниоцентеза. Дифференциальный диагноз между этими состояниями и другими образованиями пуповины затруднен. Гематомы могут быть более непостоянными, чем другие кистозные образования.

По данным Dippel A.L. (1940), при гематомах пуповины уровень смертности плодов составляет 47%. Среди всех плодов, о которых было упомянуто, пренатальная смертность составила 52% (26 из 50). Причиной смерти служит, главным образом, кровотечение у плода и сдавление сосудов.

Если у плода заподозрена гематома, необходим амниоцентез с целью установления степени зрелости легких плода. Если плод зрелый, то пролонгирование беременности нецелесообразно. Оптимальный метод родоразрешения не установлен. Однако большинство плодов умирают во время родов. В качестве неинвазивного метода исследования сосудистого сопротивления пуповины может быть предложено доплеровское исследование кровотока.

Первый случай пренатальной диагностики **аневризмы вены** (vein ectasia) описан Vesce F. et al. (1987). Диаметр расширения составил 9,2 см. Он же указывает несколько публикаций на эту тему (клинико-патологических) о единичных исследованиях. В случае, описанном Vesce, благодаря пренатальному выявлению, было своевременно произведено кесарево сечение. Также мы нашли два сообщения об антенатальном выявлении варикозного расширения вены пуповины (Jeanty P., 1989; Babay Z.A. et al., 1996) и одно сообщение об антенатальном выявлении аневризмы артерии пуповины (Siddiqi T.A. et al., 1992).

**Тромбозам вены или артерии** посвящен фундаментальный труд Heifetz S.A. (1988), на который все авторы, пишущие на данную тему, и ссылаются. Он описал 52 случая из собственных наблюдений.

Тромбируется, как правило, вена, так как только она слу-

жит источником оксигенированной крови, поступающей из сосудов плаценты. Частота тромбоза сосудов пуповины выше у детей, родившихся от женщин, больных сахарным диабетом, нежели у детей, родившихся от здоровых женщин (1:82 и 2:3918 соответственно). В первой группе детей выше и частота развития системного тромбоза сосудов.

Тромбоз сосудов пуповины может быть первичным или вторичным вследствие местного сопротивления кровотоку в пуповине (при ее перекруте, образовании узлов, петель, сдавлениях и гематоме). Анатомические нарушения обычно способствуют развитию тромба. Однако в одном случае тромб образовался в противоположном от перекрута конце пуповины. В сочетании с тромбозом может произойти аневризматическое расширение сосудов пуповины. Другими этиологическими факторами могли бы быть флебит и артериит. В одном случае у беременной был констатирован ревматоидный артрит.

Тромбоз вены пуповины может произойти на фоне неиммунной водянки плода. Напряженный асцит может снижать кровоток в брюшном отделе пупочной вены и приводить к состояниям, благоприятным для развития тромбоза.

Сообщение об эхографической визуализации тромбированной вены пуповины было получено после детального целенаправленного исследования трех мертвых плодов. Диагностическим признаком при этом было повышение эхогенности сосудов пуповины. В одном случае был тромбирован внутрибрюшной отдел пупочной вены, что было диагностировано пренатально у живого плода.

## **VIII Неоплазии пуповины:**

1. ангиома (ангиомиксосома, хориоангиома);
2. тератома.

**Гемангиома** пуповины (ангиомиксосома пуповины, кавернозная гемангиома, гемангиофибромиксосома, миксангиома, телеангиэктатическая миксосаркома) представляют собой опухоль, возникающую из эндотелиальных клеток сосудов пуповины.

Исключая случаи, когда опухоль развивалась не из элементов пуповины (плацентарная гемангиома), в литературе сообщается только о 18 случаях этой патологии.

Размеры опухоли могут превышать 15 см. Она состоит из ангиоматозных узелков, окруженных отечным миксоматозно измененным вартоновым студнем. Чаще всего опухоль локализуется ближе к плацентарному концу пуповины. Источником развития опухоли служат основные сосуды пуповины. В патологический

процесс могут вовлекаться несколько сосудов. Типичная микроскопическая картина опухоли представлена множественными сосудистыми каналами, выстланными эндотелием, с отеком и миксоидной дегенерацией стромы пуповины. Дифференциальный диагноз между гемангиомой и гематомой пуповины основывается на обнаружении эндотелиальной выстилки вновь образованных капилляров и положительном окрашивании иммунопероксидазой антигена к VIII фактору.

Эта аномалия сочетается с неиммунной водянкой. В одном случае было отмечено сочетание гемангиомы пуповины с выраженной диффузной гемангиомой кожи (Seifer D. B. et al., 1985). При плацентарной гемангиоме встречаемость сочетанных сосудистых неопластических процессов составляет 10%. Несмотря на то, что риск развития этих процессов при гемангиоме пуповины неизвестен, возможно, что он существует (Heifetz S.A., Rueda-Pedraza M.E., 1983).

Гемангиома пуповины выглядит как гиперэхогенное образование. Дифференциальная диагностика этого типа аномалии проводится с тератомами и гематомой пуповины. Развитие гемангиомы пуповины может сопровождаться повышением уровня  $\alpha$ -фетопротеина (Barson A.J. et al., 1980).

Информация о прогнозе ограничена вследствие того, что заболевание встречается редко. Развитие водянки при ней должно логически предполагать тяжелое состояние плода. При этом повышаются уровни заболеваемости и смертности (Benirshke K., Dodds J. P., 1967; Buettner H. H., Goecke H., 1975).

Диагностика аномалий пуповины должна, вероятно, служить показанием к динамическому эхографическому исследованию для верификации нормального роста плода, изменения размеров опухоли и выявления признаков неиммунной водянки плода. Существует теоретический риск сдавления сосудов растущим образованием. В этих случаях полезно произвести доплеровское исследование кровотока в сосудах пуповины. При опухоли больших размеров рекомендуется родоразрешение проводить сразу после подтверждения зрелости легких плода.

**Тератома пуповины** — очень редкая находка, впрочем, как и другие опухоли пуповины. В литературе сообщается о 10 случаях тератомы пуповины (Haendly P., 1922; Kreyherg L., 1958; Neckmann U., Cornelius H. V., Freudenberg V., 1972; Perrin E.V.D.K., 1984). К этим 10 случаям мы можем добавить еще один (неопубликованные данные) случай антенатального выявления тератомы пуповины с последующей постнатальной верификацией (рис. 5.36).





**Рис. 5.36.** Тератома пуповины.

Во время эмбриогенеза зародышевые клетки от дорсальной стенки желточного мешка мигрируют к генитальному гребню по брыжейке примитивной кишки. Поскольку пуповина формируется в ранние сроки беременности из выпячивания примитивной кишки, зародышевые клетки могут попадать в пуповину на этой стадии ее развития. Возможно, что некоторые тератомы в действительности представляют собой акардиальных близнецов и наоборот.

Размеры опухоли могут превышать 9 см в диаметре. Гистологически в ней определяются элементы, происходящие из трех эмбриональных слоев, она может подвергаться кальцификации. Тератома может развиваться в любом участке вдоль всей длины пуповины.

Выявление опухоли пуповины должно служить показанием к проведению динамического эхографического наблюдения за ростом плода и изменениями размеров опухоли, а также к выявлению признаков неиммунной водянки.

Существует теоретический риск компрессии сосудов пуповины растущим образованием. В этих случаях полезно доплеровское исследование кровотока в сосудах пуповины. У больных с опухолью большого размера родоразрешение рекомендуется проводить сразу после подтверждения зрелости легких плода.

### IX. Омфалоцеле:

Омфалоцеле — наиболее частый дефект передней брюшной стенки и встречается в 1 случае на 3000 родов (рис 5.37). При изолированной форме выживает 90 % детей. Частота хромосомных

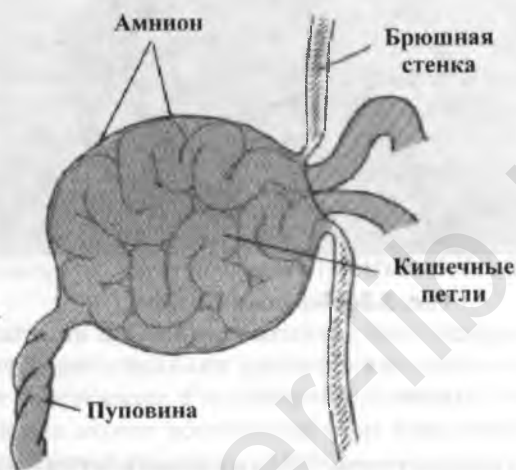


Рис. 5.37. Омфалоцеле (схема)

дефектов (чаще всего трисомии 13 и 18) составляет 10 % среди живорожденных. Антенатально выявляется в 36 % всех случаев.

### X Варианты прикрепления пуповины к плаценте:

1. оболочечное;
2. краевое;
3. центральное или эксцентрическое;
4. расщепленное.

Два первых варианта аномальны, к тому же являются маркерами хромосомной патологии и/или возможных осложнений в родах, и часто сочетаются с другой патологией пуповины и плода.

Термин “оболочечное” прикрепление означает, что пуповина прикреплена скорее к оболочкам, чем к плаценте. Краевое прикрепление обозначает имплантацию пуповины в край плаценты.

Встречаемость этой аномалии составляет 0,09—1,8%. Она встречается чаще всего при многоплодной беременности.

Benirschke K., Driscoll S.G. (1974) предложили концепцию

трофотропизма. Эта теория предполагает, что пуповина прикрепляется к оболочкам тогда, когда большая часть плацентарной ткани развивается латеральнее от первоначальной локализации, оставляя пуповину в зоне атрофии. Альтернативная гипотеза предполагает, что в этом случае имеет место первичный дефект процесса имплантации пуповины, и она прикрепляется к участку трофобласта впереди *d. capsularis* вместо имплантации в ту область трофобласта, которая формирует плацентарную массу (von Franque O., 1950).

Частота сочетанных аномалий плода составляет 5,3—8,5% (Bjoro K., Jr., 1983; Robinson L.K., Jones K.L., Benirschke K., 1983). К ним относятся атрезия пищевода, обструктивные уропатии, врожденный вывих бедра, асимметричная форма головы, *spina bifida*, дефект межжелудочковой перегородки, расщепление неба и трисомия 21 (один случай).

Была выявлена также дополнительная доля плаценты. Масса тела новорожденных с оболочечным прикреплением пуповины, даже при исключении сочетанных пороков развития, меньше массы тела детей контрольной группы ( $3098 \pm 765$  г против  $3416 \pm 712$  г) (Bjoro K. Jr., 1981, 1983). Частота ЗРП составляла 7,5% (Scott J.M., Jordan J.M., 1972), а частота преждевременных родов — 17,2% (Bjoro K. Jr., 1983). При двойнях масса тела близнеца с оболочечным прикреплением пуповины меньше массы тела близнеца с обычным ее прикреплением.

Плод с прикрепленной к оболочкам пуповиной относится к группе повышенного риска развития ЗРП, преждевременных родов и ВПР. Данные, собранные специалистами Норвегии с 1969 по 1981 г., свидетельствуют о том, что у новорожденных с небольшой массой тела и прикрепленной к оболочкам пуповиной с большим трудом нормализуются масса тела и рост (Bjoro K., Jr., 1983).

Некоторые аномалии, не диагностированные при рождении, были обнаружены в более позднем детском возрасте. К ним относятся трахеопищеводный свищ, тетрада Фалло, обструктивная уропатия, несовершенный остеогенез и мышечная дистрофия.

В случае установления диагноза необходимо тщательное обследование плода в целях обнаружения сочетанных аномалий. Важно визуализировать желудок, так как самой частой аномалией бывает атрезия пищевода (1,3 %).

Обследование должно включать эхокардиографию. Динамическое эхокардиографическое исследование показано для исключения ЗРП. Роды представляют собой критический период, так как могут сопровождаться разрывом сосудов пуповины. При

оболочечном прикреплении в области дна матки изменения стандартной акушерской тактики нецелесообразны. Если пуповина прикреплена к оболочкам в нижнем сегменте матки, то выборочно проводят оперативное родоразрешение, чтобы избежать разрыва сосудов пуповины.

### **XI Ложные узлы пуповины:**

1. nodi arteriosi;
2. nodi varicosi;
3. nodi gelatinosi.

Этот пункт — опять дань клинике. На самом деле их все можно было отнести к другим разделам нашей классификации.

### **XII Изменения, обусловленные воспалением или травмой пуповины.**

В своей статье Khong T. Y., Dilly S. A. (1989) описали 5 случаев кальцификации сосудов пуповины. Они выделяют 2 типа кальцификатов. Причина во всех случаях — инфекция. Они также ссылались на 4 работы других авторов. В 1989 г. Sirinelli D. et al. сообщали о 6 случаях выявления кальцификатов рудиментов почечной артерии у новорожденных. Согласно им эта находка не имела какого-либо патогенетического значения. Такую находку следует расценивать как вариант нормы.

Склероз пуповины при врожденном сифилисе в 2 случаях описали Knowles S., Frost T. в 1989 году. Отмечалась картина периваскулярного склероза и воспаления. В обоих случаях обнаружено большое количество спирохет в месте поражения. В ткани плаценты микроорганизмы обнаружены не были. Интересно, что в одном случае при рождении была выявлена ЕПА.

В итоге следует отметить, что патология пуповины чрезвычайно многообразна. Наличие любой аномалии пуповины в той или иной степени связано с ростом частоты перинатальных осложнений и смертности плода. Многие аномалии пуповины, даже не угрожая непосредственно состоянию плода, могут служить маркерами какой-либо другой патологии. Например, выявление во II триместре кисты пуповины или ЕПА в сочетании с другим ВПР многими авторами считается достаточным основанием для амниоцентеза и карiotипирования.

Пренатальная диагностика большинства форм вполне возможна при УЗИ, и более того, иногда легче осуществляется при УЗИ, чем непосредственно после родов (ЕПА, персистенция правой вены пуповины и некоторые другие). Кроме того, дородовая диаг-

ностика позволяет прогнозировать течение родов, и в ряде случаев позволяет педиатрам предпринять дополнительные меры. Тщательный осмотр пуповины должен быть обязательной составной частью каждого УЗИ. Макроскопическому осмотру пуповины после родов следует уделять большее внимание, чем это имеет место в настоящее время.

#### 5.4. Экстрагенитальные заболевания

Практически все экстрагенитальные заболевания, в первую очередь, сосудистые, предсуществующие беременности, приводят к системным изменениям гемодинамики, микроциркуляции, в том числе и матки. Результатом этого явления является ангиопатия матки, в условиях которой наступает и развивается беременность. Целый ряд заболеваний женского организма, возникших ещё в пубертатном периоде, приводят к нарушениям метаболизма. В результате ожирения различного генеза, болезней печени, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта развиваются каскадные взаимосвязанные и взаимообусловленные изменения в обмене белков, липидов, углеводов и электролитов.

Это приводит к существенному ухудшению начальных трофических процессов в матке, прежде всего, при формировании плацентарного ложа и плаценты. Особенно необходимо выделить из экстрагенитальных заболеваний болезни сердечно-сосудистой системы, анемию и заболевания почек и мочеполовой системы, занимающие доминирующее положение в структуре экстрагенитальных заболеваний (рис. 5.38).

При нормально протекающей беременности кровотоков в МА, СА и АП характеризовался непрерывным поступательным движением крови на протяжении всего сердечного цикла, с возрастанием скорости кровотока в фазу систолы и снижением её в фазу диастолы.

В динамике неосложненной беременности происходит постепенное снижение показателей ПИ во всех артериях. При исследовании кровотока в СА центральной и периферической областей плацентарного ложа матки методом цветового доплеровского картирования и пульсирующей доплеровской волны доплерометрическое "окно" располагали непосредственно над плацентой в зоне повышенной эхогенности и вычисляли ПИ (табл. 26).

В контрольной группе при доплерометрическом исследовании кровотоков в СА был обнаружен в центральных участках плацентарного ложа матки в 91,73% случаев, в то время как в перифе-



**Рис. 5.38.** Структура экстрагенитальных заболеваний во время беременности

рических областях он выявлялся в каждом исследовании. Кровоток в СА характеризовался низкой пульсацией, высокими диастолическими скоростями и имел двухфазный спектр. При этом средние значения ИР и ПИ в артериях центральной части плацентарного ложа матки были значительно ниже по сравнению с его периферией.

При гипертензионном синдроме в 60% наблюдений обнаружено изменение показателей пуповинного кровотока, что свидетельствует о снижении плацентарной перфузии, проявляющейся в повышении ПИ в АП и уменьшении показателей кровотока в пупочной вене плода. Исследования кровотока в сосудах пуповины у беременных с хронической артериальной гипертензией свидетельствовали о том, что снижение плацентарной перфузии не всегда приводит к развитию признаков внутриутробного страдания плода. В III группе отмечалось увеличение ПИ в 1,4 раза по отношению к контрольной группе. В двух случаях отмечено отсутствие диастолического кровотока. Обе беременности протекали с выраженной ЗРП. В обоих случаях было отмечено критическое состояние плода. Беременности закончились оперативными родами по показаниям со стороны плода.

Исследование кровотока в СМА плода выявило снижение

Таблица 26

ПИ в обследованных группах

Группы	n	АП	СА	МА
Неосложненная беременность	35	0,80±0,12	0,48±0,02	0,54±0,01
Анемия	36	1,04±0,02*	0,97±0,03*	0,09±0,02*
СДВ по гипотоническому типу	35	1,05±0,08*	0,91±0,02*	0,94±0,03*
Артериальная гипертензия	33	1,06±0,10*	1,42±0,09	0,80±0,04*

\*  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с группой пациенток с неосложненной беременностью.

его во всех группах с гипертензионным синдромом. При хронической артериальной гипертензии снижение не имело достоверных отличий и имело место лишь в 7 % случаев. При “чистых” и сочетанных гестозах отмечалось уменьшение ПИ в 1,6 раза по отношению к контрольной группе.

Кровоток в МА исследовали на протяжении II–III триместров беременности. ПИ в МА был достоверно увеличен во всех исследуемых группах ( $p < 0,05$ ).

У пациенток с осложненной беременностью отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение ПИ в АП, СА, МА, свидетельствующее о нарушении маточно-плацентарного кровотока. У пациенток с “чистым” гестозом изменения, прежде всего, касались СА, где периферическое сопротивление было выше практически в 3 раза по сравнению с контролем.

У беременных с экстрагенитальными заболеваниями, помимо повышения сосудистого сопротивления в МА, регистрируемого уже в первом триместре беременности, отмечалось повышение ПИ и в СА. Очевидно, что выявленные нарушения явились отражением имеющейся до беременности ангиопатии сосудов матки. С увеличением срока беременности и все возрастающей нагрузкой на маточно-плацентарный кровоток сосудистое сопротивление повышалось и в СА.

Таким образом, анализ полученных данных позволил заключить, что выявленное повышение периферического сопротивления в МА, СА, АП является финальной стадией цепи патологических нарушений, в которой первичным звеном является ангиопатия сосудов, в том числе и сосудов матки, при экстрагенитальных заболеваниях.

Подтверждением вышеуказанного является выявление изменений при экстрагенитальных заболеваниях в крупных ветвях артериального русла — МА.

### 5.4.1. Синтез плацентарных и эндометриальных белков.

Кроме гемодинамических путей, важными связующими субстанциями комплекса “мать-плацента-плод” являются многочисленные плацентарные и эндометриальные белки, которые либо поступают в кровеносную систему матери, либо синтезируются в плаценте. Для оценки состояния плаценты и плацентарного ложа матки мы определяли в плазме крови изменение содержания белков, продуцируемых материнской частью плаценты (ПАМГ) и плодовой частью плаценты (ТБГ) в течении беременности.

Было установлено, что в группе с физиологическим течением беременности в 82,2% случаев максимальная концентрация ПАМГ не превышала 35 нг/мл, в то время как у 17,8% женщин был зарегистрирован подъем концентрации белка, от 40 до 70 нг/мл по отношению к контрольной группе. У женщин с гипертонической болезнью было зарегистрировано снижение ТБГ в 1,2 раза и уровень ПАМГ в 1,6 раза по отношению к контрольной группе.

По нашим данным, у каждой пятой беременной с СДВ по гипотоническому типу отмечалось снижение ТБГ в плазме крови ниже нормативных значений. Динамика ТБГ в разные сроки беременности при артериальной гипотензии свидетельствует о снижении данного белка к началу II триместра беременности, затем происходит некоторое, по-видимому, компенсаторное его повышение и к концу беременности он вновь снижается (рис. 5.39).

Интересен факт, что именно во втором триместре беремен-

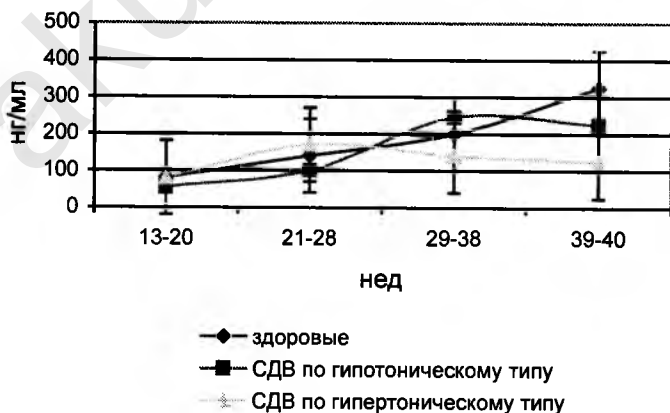


Рис. 5.39. Динамика ТБГ в плазме крови обследованных пациенток



ности, когда происходило самое значительное снижение ТБГ, у пациенток с СДВ по гипотоническому типу отмечалось наибольшее количество осложнений беременности, особенно угрозы ее прерывания. Вероятно, данный факт свидетельствует о довольно выраженных нарушениях функции плаценты во II триместре беременности, когда, как известно, происходит вторая волна инвазии цитотрофобласта и завершение формирования плацентарного комплекса. То есть при СДВ по гипотоническому типу признаки ПН, о которых свидетельствует снижение синтеза ТБГ, регистрируются во II триместре беременности и выражаются в развитии осложнений беременности в эти сроки. При СДВ по гипертоническому типу, наоборот, во втором триместре уровень ТБГ в крови несколько возрос, а потом резко снижался, к концу беременности его значения были в два раза ниже, чем в контрольной группе.

Во время беременности ПАМГ, преимущественно синтезируемый децидуальной тканью, паракринно регулирует цитотрофобластическую инвазию. При физиологической беременности сывороточная концентрация ПАМГ возрастает, достигая максимума на 18–21 нед, после чего медленно снижается к 32 нед, а к концу беременности вновь возрастает. Пик синтеза ПАМГ во время II волны инвазии трофобласта ограничивает опухолеподобное продвижение цитотрофобласта в толщу эндо- и миометрия. По белку ПАМГ были зарегистрированы наиболее значимые изменения (рис. 5.40).

Выявлено достоверное увеличение данного белка в плазме крови у беременных с СДВ по гипотоническому типу и еще большее при гипертонической форме заболевания. Причем динамика изме-



Рис. 5.40. Содержание ПАМГ в плазме крови у обследованных женщин

нения ПАМГ в плазме крови в разные сроки беременности подобно таковым ТБГ. Так у беременных с СДВ по гипотоническому типу во втором триместре беременности отмечен резкий скачок ПАМГ, превышающий в 3 раза данное значение в контрольной группе, а у пациенток с гипертонической формой сосудистой дистонии значи-



**Рис. 5.41.** Содержание ПАМГ в плазме крови у обследованных женщин

тельный рост данного белка в крови наблюдался в третьем триместре (рис. 5.41).

То есть пик повышения ПАМГ во II триместре беременности при СДВ по гипотоническому типу и в III триместре при гипертонической форме заболевания, вероятно, является сигналом плацентарного комплекса, свидетельствующим о срыве компенсаторных возможностей в эти сроки беременности. Наши данные подтверждают эту гипотезу.

Считают, что с повышением ПАМГ в крови сопряжено ряд осложнений беременности, причиной которых является ПН. Так, по данным Кулакова В.И. с соавт. (1999), прогрессирующее нарастание концентрации ПАМГ, превышающее нормативные значения, пропорционально тяжести и длительности гестоза, а также является прогностическим сигналом к рождению детей с гипотрофией и в состоянии асфиксии.

Согласно нашим результатам, при СДВ по гипертоническому типу, где в каждом втором случае наблюдалось превышение концентрации ПАМГ в плазме крови, более чем у половины пациенток развился гестоз, и дети были рождены в состоянии асфик-

сии. Зарубежные исследователи также выявили повышенные значения ПАМГ в крови у беременных с артериальными гипертензиями, однако осторожно настроенная часть ученых считают, что изменения в крови плацентарных белков не является прогностическим критерием осложнений беременности.

#### 5.4.2. Молекулярные механизмы биосинтеза белка

Наличие экстрагенитальных заболеваний приводит к достоверному увеличению общего количества рибосом в клетках плаценты при ревматических пороках сердца ( $p < 0,001$ ) и недостоверному увеличению - при пиелонефрите ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сохранении необходимого количества синтезируемого плацентой белка.

Снижение общего количества рибосом наблюдается при ожирении ( $p < 0,001$ ), что достоверно выше, чем при нефропатии на фоне ожирения ( $p < 0,001$ ). При экстрагенитальных заболеваниях общее содержание рибосом уменьшается в следующем порядке; ревматизм, пиелонефрит, гипертоническая болезнь, ожирение.

Соотношение свободных и мембранно-связанных рибосом претерпевает весьма существенные изменения. Содержание свободных рибосом достоверно снижается при гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ), ревматизме ( $p < 0,05$ ), ожирении ( $p < 0,05$ ). Увеличение количества свободных рибосом при экстрагенитальных заболеваниях, в отличие от осложненной беременности и родов не установлено. Более важно достоверное снижение содержания мембранно-связанных рибосом при пиелонефрите ( $p < 0,05$ ), что подтверждает влияние этого заболевания на уровень функциональной активности плаценты (уменьшение выработки секреторных белков). Наряду с этим установлено достоверное повышение количества мембранно-связанных рибосом при ожирении ( $p < 0,05$ ), гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ), ревматизме ( $p < 0,001$ ).

Отмеченные различия в содержании свободных и мембранно-связанных рибосом в определенной мере могут свидетельствовать об изменении белков, синтезируемых плацентой при различных экстрагенитальных заболеваниях и осложнениях беременности и родов. Увеличение доли мембранно-связанных рибосом, характеризующее интенсификацию биосинтеза секреторных белков, используемых для поддержания гомеостаза всего фетоплацентарного комплекса, отмечается при пролонгированной и перенесенной беременности, кратковременном течении легких форм нефропатии, СРД и экстрагенитальных заболеваниях (кроме пиелонефрита). Увеличение содержания свободных рибосом, характери-

зующее интенсификацию биосинтеза “собственных” структурных белков, обеспечивает дальнейшее существование самой плаценты.

### 5.4.3. Биоэнергетика и липидный метаболизм

При экстрагенитальных заболеваниях достоверно увеличивается содержание гликогена в плаценте женщин с ревматическими пороками сердца ( $p < 0,001$ ), пиелонефритом ( $p < 0,001$ ) и гипертонической болезнью ( $p < 0,001$ ). Не отмечено достоверных различий по сравнению с контрольной группой при ожирении. Уровень гликогена нарастает в следующем порядке: ожирение, гипертоническая болезнь, пиелонефрит, ревматические пороки сердца.

В группе рожениц с экстрагенитальной патологией активность ЛДГ была неравномерной: повышенной при пиелонефритах и ожирении, в пределах нормы при гипертонической болезни и значительно сниженной при ревматических пороках сердца. Активность ЛДГ повышалась по сравнению с контролем в следующем порядке: пиелонефрит, гипертоническая болезнь, в то время как при ожирении наблюдалось снижение активности фермента, носившее неравномерный характер.

Снижение активности МДГ отмечалось при следующих заболеваниях: ожирении, ревматических пороках сердца, пиелонефрите, гипертонической болезни. Вместе с тем, при экстрагенитальных заболеваниях активность Г-6-ФД повышалась от минимального значения при гипертонической болезни, пиелонефрите, ревматизме до максимального при ожирении, когда отмечалось значительное диффузное повышение активности с преобладанием синего формазана в зонах обычной локализации.

Содержание общих липидов в плаценте, составляющее в контрольной группе ( $20,3 \pm 0,09$ ) мг/г ткани, достоверно снижается при гипертонической болезни ( $p < 0,05$ ) и ревматических пороках сердца ( $p < 0,05$ ), при ожирении достоверно возрастает ( $p < 0,05$ ). Таким образом, количество липидов увеличивается в следующем порядке: гипертоническая болезнь, ревматические пороки сердца, пиелонефрит, ожирение.

На основании анализа представленных в настоящем разделе данных становится вероятной возможность суждения о степени выраженности компенсаторных клеточных реакций по содержанию СДГ, ЛДГ, Г-6-ФД и уровню липидов в плаценте. Уровень гликогена не является надежным критерием в оценке плацентарного метаболизма, поскольку изменение содержания этого основного энергетического запаса клетки чрезвычайно варьирует при самых разных изменениях клеточного гомеостаза.

В соответствии с представленными результатами исследо-

вания можно сделать вывод о наличии выраженных компенсаторных реакций плаценты при хроническом пиелонефрите, ожирении II–III степени, нарушении адаптационных механизмов при ревматизме, гипертонической болезни и истощении адаптационно-гомеостатических механизмов при длительном течении или обострении экстрагенитальных заболеваний.

#### 5.4.4. Содержание циклических нуклеотидов

**Экстрагенитальная патология.** Содержание ЦН в клетках плаценты и соотношение между ними при экстрагенитальных заболеваниях различаются в зависимости от характера патологии и несколько отличны от аналогичных показателей при осложнениях беременности и родов. Все экстрагенитальные заболевания сопровождаются тенденцией к повышению уровня цАМФ в клетках плаценты: достоверному ( $p < 0,05$ ) при гипертонической болезни, недостоверному ( $p < 0,05$ ) при ревматических пороках сердца и пиелонефритах. Снижение уровня цГМФ отмечено у женщин с ревматическими пороками сердца ( $p < 0,001$ ) и гипертонической болезнью ( $p < 0,05$ ). Достоверные изменения данного показателя при ожирении и хронических пиелонефритах не установлены.

Более выражены изменения цАМФ/цГМФ. Наблюдается достоверное увеличение этого показателя по сравнению с контролем при гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ), ревматических пороках сердца ( $p < 0,001$ ) и ожирении ( $p < 0,05$ ). Пиелонефрит беременных не вызывает изменения этого показателя по сравнению с контролем.

Необходимо отметить устойчивое повышение индекса цАМФ/цГМФ при всех видах экстрагенитальных заболеваний по сравнению с акушерской патологией (кроме водянки беременных). Указанное повышение, характеризующее измененную по сравнению с осложнениями беременности и родов взаимозависимость адаптационно-гомеостатических реакций (возможно, вследствие повышенной активности аденилатциклазной системы в различных органах, описанной многими авторами при менее выраженном изменении активности гуанилатциклазной), согласуется с данными о корреляционных взаимоотношениях ЦН и изученных структурно-металобических характеристиках.

Таким образом, исследование уровней ЦН в клетках плаценты свидетельствует об увеличении содержания цАМФ и цГМФ по мере прогрессирования беременности и максимальном их количестве в плацентах при 40-недельной беременности. Параллельно с повышением уровней ЦН увеличивается индекс цАМФ/цГМФ, ха-

рактизирующий взаимодействие ЦН. При осложнениях беременности и родов содержание ЦН в плаценте изменяется. Так, при развитии акушерской патологии незадолго до родов (продолжительная беременность, водянка беременных, кратковременно текущая нефропатия I степени) содержание ЦН и их соотношение увеличивается, что может быть свидетельством стимуляции регуляторных механизмов, приводящих к активизации адаптационных реакций. Аналогичные выводы можно сделать при исследовании указанных параметров в плацентах женщин с экстрагенитальными заболеваниями (кроме гипертонической болезни). На основании исследования ЦН и их взаимоотношений представляется возможным судить о выраженности адаптационно-гомеостатических реакций при хроническом пиелонефрите, ожирении II–III степени и ревматических пороках сердца без декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности. Некоторое снижение уровней ЦН, возможно, являющееся признаком истощения компенсаторных реакций, наблюдается при гипертонической болезни II–III стадии.

Эти данные могут служить основанием для выявления молекулярных аспектов патогенеза ПН как синдрома, существенным моментом возникновения которого является нарушение регуляции адаптационно-гомеостатических реакций клеток плаценты.

Таким образом, характеризуя общие закономерности исследования адаптационно-гомеостатических реакций плаценты при экстрагенитальной патологии, следует, прежде всего, отметить значительное повышение по сравнению с контрольной группой большинства изученных параметров: ЦН, общего количества рибосом, доли мембранно-связанных полирибосом, активности окислительно-восстановительных ферментов. По всей вероятности, это объясняется наличием предшествующего заболевания и общебиологическим принципом, согласно которому в процессе эволюции возникла необходимость в получении клетками плаценты информации о процессах в других клетках. В организме человека передатчиками информации служат гормоны, медиаторы, специальные белки (специфические белки беременности), полиферментные ансамбли, выполняющие функции передачи регуляторных сигналов от клетки к клетке как в пределах одного органа, так и в масштабах всего организма.

Таким образом, можно предположить, что нарушения в системах, органах, и клетках материнского организма, обусловленные хроническим экстрагенитальным заболеванием, уже на ранних этапах существования плаценты приводят к соответствующим изменениям в ней, которые будут зависеть от их выраженности и

уровня адаптационных реакций органа.

#### 5.4.5. Анемия. Патоморфология плаценты и плацентарного ложа

Плаценты женщин с **анемией легкой степени** (35 исследований) характеризовались умеренно выраженными патологическими изменениями плацентарной ткани. В 8 случаях строение ворсинчатого дерева соответствовало гестационному сроку, где преобладали в основном специализированные терминальные ворсины с достаточным количеством ветвлений и образованием синцитиокапиллярных мембран. В 6 случаях выявлен вариант промежуточно-зрелых ворсин (относительно незрелая плацента). При этом, наряду с мелкими терминальными ветвями, преобладали более крупные ворсины с малым количеством центрально расположенных сосудов с развитой стромой и незначительными мелкими ветвями. Отмечалась неравномерная толщина синцитиотрофобласта, нередко с образованием синцитиальных почек, местами с почками-мостиками. Во всех срезах наблюдались очаги гиперваскуляризации, особенно в терминальных ворсинах. В 5 наблюдениях при анемии легкой степени диагностирован вариант промежуточно-незрелых ворсин. При этом преобладали относительно крупные ворсины овальной или неправильной формы с рыхлой стромой, где видны несколько стромальных каналов, содержащих клетки Кащенко—Гофбауэра. Капилляры (6—7) в этих ворсинах в основном располагались по середине стромы. Эпителий ворсин состоял из синцитио- и цитотрофобласта. В трех случаях, где строение ворсин соответствовало диссоциированному развитию котиледонов, основной особенностью гистологического строения было неравномерное созревание различных типов ворсин. В одних полях зрения преобладали достаточно васкуляризированные терминальные ворсины, а в других — хаотично склерозированные гиповаскулярные, незрелые промежуточные ветви с рыхлой стромой и с клетками Кащенко—Гофбауэра, находящимися в стромальных каналах. Мелкие ветви этих ворсин были сформированы недостаточно, так как в них очень мало капилляров, которые центрально расположены и не образуют синусоидов. В этих наблюдениях тоже отмечено большое число синцитиальных почек. Во всех просмотренных препаратах выявлялось неравномерное созревание ворсин.

Необходимо отметить, что крупные ворсины сформированы более правильно, чем их более мелкие ответвления. Вариант хаотичных склерозированных ворсин отмечен у двух женщин. В срезах при этом преобладали беспорядочно склерозированные, мелкие ворсины. Мелкие ворсины контактируют друг с другом посред-

ством почек-мостиков. Строма этих ворсин, в основном, бессосудистая и состоит из мелких соединительнотканых клеток. Опорные ворсины и их ветви обычно имели развитой характер с некоторой незрелостью стенок крупных сосудов.

В тех случаях, где сформировались терминальные ворсины, имелись признаки адаптационных перестроек.

В тех случаях, где строение ворсинчатого дерева соответствовало гестационному сроку 38–40 недель при наличии минимальных микроизменений, отмечены резко выраженные компенсаторные реакции в виде резкой гиперваскуляризации терминальных ветвей с синусоидальной трансформацией капилляров. При этом субэпителиально расположенные сосуды образовывали протяженные синцитиокапиллярные мембраны (безъядерные зоны синцитиотрофобласта и эндотелиоцита). Одновременно наблюдалась усиленная пролиферативная активность эпителиального покрова ворсин с формированием синцитиальных узлов, которые местами в межворсинчатом пространстве образуют почки-мостики, связывающие ворсины между собой.

В 11 случаях обнаружены очаги склеенных ворсин (так называемые афункциональные зоны). При этом из-за сближения ворсин резко уменьшается и отсутствует межворсинчатое пространство. Из-за местной гипоксии в этих зонах резко увеличивалось количество синцитиальных почек. В отдельных зонах — обширные поля зон ангиоматоза.

В 2 случаях диагностирован относительный дефицит истинных синцитио-капиллярных мембран при недостаточном количестве субэпителиально расположенных сосудов.

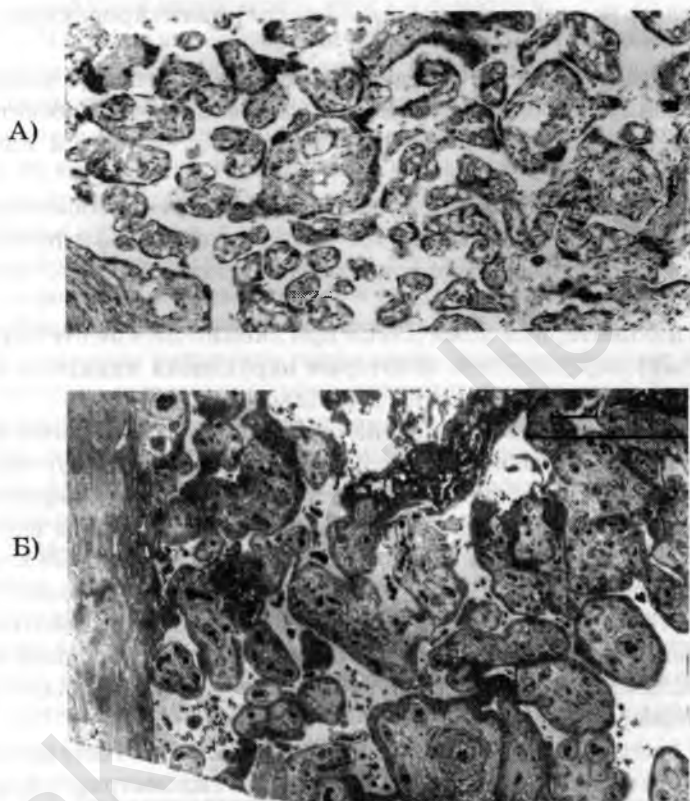
Базальная пластинка обычной толщины лишь в 3 случаях приобрела вид однородной фибриноидной полоски с единичными децидуальными клетками и МГК. В некоторых срезах обнаружены мелкие кровоизлияния по ходу базальной пластинки.

Следовательно, при анемии легкой степени без сопутствующей патологии, наряду с разными вариантами нарушения созревания, выявлены слабовыраженные патологические изменения, а в большинстве случаев были выражены компенсаторно-приспособительные механизмы.

**Анемия тяжелой степени** характеризовалась довольно гетерогенной картиной. В 20 наблюдениях структура ворсинчатого дерева соответствовала гестационному сроку 38–40 недель. При этом преобладающими в срезах были мелкие терминальные ворсины со специализированными ветвями. Необходимо отметить очаги гиперваскуляризации ворсин, причем вся строма была заполнена от-



носителем узкими, в основном, центрально расположенными, но-вообразующимися капиллярами (рис. 5.42 А). Соответственно от-мечено недостаточное образование истинных синцитио-капилляр-ных мембран, особенно протяженных их форм, что подтверждено на полутонких срезах (рис. 5.42 Б).



**Рис. 5.42.** Ворсины при анемии тяжелой степени.

А) избыточная пролиферативная активность эпителиального покрова с образованием синцитиальных почек.

Окраска толуидиновым синим и пиронином,  $\times 200$ ;

Б) утолщение эпителиального покрова крупных ворсин.

Образование межворсинчатого фибриноида.

Окраска толуидиновым синим и пиронином,  $\times 300$ .

В 15 случаях диагностирован вариант промежуточных зрелых ворсин. В этой группе преобладали довольно крупные промежуточные ворсины. Интересно отметить, что даже в этих незрелых

ворсинах выявлены признаки их резкой гипертрофизации, а между ними наблюдалась усиленная пролиферация эпителия с образованием синцитиальных узлов.

В остальных случаях преобладали плаценты с диссоциированным развитием котиледонов. В них имело место сочетание очагов незрелых ворсин и терминальных специализированных ворсин.

В двух случаях встречались даже промежуточные незрелые формы ворсин с широкими стромальными каналами, в просвете которых содержались дистрофичные магрофаги — клетки Кащенко—Гофбауэра.

В пяти наблюдениях компенсаторно-приспособительные процессы были подавлены за счет избыточно склерозированной стромы ворсин и утолщением эпителиального покрова, т.е. плацентарного барьера.

В плацентарном ложе матки при анемии легкой степени (30 наблюдений) определялись некоторые нарушения инвазивной активности вневорсинчатого цитотрофобласта.

В 5 случаях была отмечена сетчатая трансформация децидуальной ткани. В базальной части эндометрия среди вакуолизированных децидуальных клеток изредка определялись атрофированные железы. В эндометриальной ткани просматривались единичные дистрофичные МГК и одноядерные крупные округлые клетки цитотрофобласта. В полях, где распределение инвазирующих клеток в маточно-плацентарных артериях было равномерным, отмечено замещение мышечно-эластической мембраны однородной гомогенной массой. Просвет клубков этих сосудов при этом был широким, равномерной толщины.

В 8 случаях из 20 при наличии нормальных гестационных изменений маточно-плацентарных артерий в эндометриальном сегменте выявлено отсутствие таковых в миометриальном сегменте, где эти сосуды имели толстую мышечную оболочку с относительно узким просветом. В микроокружении этих сосудов были единичные резко дистрофичные МГК.

Наибольшие очаги кровоизлияний различной давности отмечены в пяти случаях. В одном наблюдении в *d. parietalis* обнаружена диффузная лейкоцитарная инфильтрация, местами с некрозом подлежащей ткани.

Необходимо отметить, что диагноз эндометрита не был выставлен клинически. Следовательно, в плацентарном ложе матки при легкой анемии в основном выявлялись неполные гестационные изменения на уровне миометриальных сегментов маточно-плацен-

тарных артерий, и лишь в одном случае диагностировалась картина эндометрита, который, возможно, служил фоном для нарушения инвазии трофобластических клеток.

Плацентарное ложе при **тяжелой степени анемии** характеризовалось увеличением активности инвазии цитотрофобласта МГК не только в эндометрии, но и в миометрии.

Маточно-плацентарные артерии эндометриального сегмента плацентарного ложа, в основном, были с полными гестационными изменениями. Сосуды имели широкий просвет, с замещением мышечно-эластической мембраны стенки фибриноидом. Однако этого не наблюдали в миометриальном сегменте маточно-плацентарных артерий, где сохранялась довольно толстая мышечно-эластическая мембрана, а просвет сосудов был сужен. Следовательно, при тяжелой анемии в плаценте и плацентарном ложе, наряду с адаптационными изменениями в виде гиперваскуляризации и активной инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в эндо- и миометрии, отмечено серьезное подавление компенсаторных механизмов, которое выражалось утолщением плацентарного барьера, неравномерным созреванием ворсинчатого дерева и, наконец, отсутствием гестационных изменений в миометриальных сегментах плацентарного ложа. Это может быть морфологическим субстратом нарушения маточно-плацентарного кровотока.

Итак, изучение плаценты и плацентарного ложа матки у женщин, страдающих легкой и тяжелой степенью анемии, показало возрастание объема патологических реакций в ворсинчатом дереве с явными признаками тканевой гипоксии (синцитиальные почки) и недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта, что в сумме создавало структурную базу для развития хронической ПН.

#### **5.4.6. Предсуществующие сердечно-сосудистые заболевания**

##### **5.4.6.1. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (СДВ).**

У беременных женщин частота сосудистых дистоний, по разным данным, колеблется от 10,4% до 25–30%. Соотношение форм СДВ при беременности следующее: 27% — гипертоническая, 43% — гипотоническая и 30% — кардиальная, то есть чаще встречается гипотонический тип заболевания. Различные осложнения беременности, представленные в табл. 27, встречаются у 85% женщин, страдающих СДВ.

Таблица 27

## Клинические особенности течения родов у женщин с СДВ

Осложнения	СДВ по гипотоническому типу		СДВ по гипертоническому типу	
	Частота,%	Авторы	Частота,%	Авторы
Несвоевременное излитие околоплодных вод	25,6	Козина О.В., 2001	10,2	Протопопова Н.В., 1999
	37,0	Дурдыева О.М., 1990	40,0	Дурдыева О.М., 1990
	57,9	Наши данные, 2002	54,1	Наши данные, 2002
Аномалии родовой деятельности	16,0	Дурдыева О.М., 1990	17,3	Протопопова Н.В., 1999
	16,8	Козина О.В., 2001	26,1	Дурдыева О.М., 1990
	21,5	Сысоев Д.А., 1999	30,0	Демченко Е.Ю.
	13,1	Наши данные, 2002	18,9	Наши данные, 2002
Преждевременные роды	9,4	Тупикина Н.В., 2000	20,0	Дурдыева О.М., 1990
	17,0	Задорожная Е.Б., 1990		
	5,8	Наши данные, 2002	1,9	Наши данные, 2002
Гипоксия плода	13,7	Козина О.В., 2001	41,5	Дурдыева О.М., 1990
	30,7	Дурдыева О.М., 1990		
	30,7	Наши данные, 2002	46,2	Наши данные, 2002

К оперативному родоразрешению пациенток с сосудистыми дистониями чаще всего прибегали в силу суммы нескольких показаний, таких как: гестоз, ЗРП, гипоксия плода и др. Ввиду возникновения различных осложнений в родах со стороны матери и плода расширяется необходимость в оперативном родоразрешении, частота которого у женщин с СДВ в пять раз выше, чем у здоровых беременных.

Возрастает травматизм матери и осложнений в послеродовом периоде (эндометрит, лактостаз, гематометра и др.). Частота кровотечений в родах, последовом и раннем послеродовом периодах при СДВ достигает 25%. У рожениц с гипотонической формой заболевания сравнительно небольшая кровопотеря может осложниться тяжелым коллапсом.

Во втором триместре беременности у пациенток с гипотонической формой сосудистой дистонии отмечалось резкое увеличение частоты угрозы прерывания (практически у каждой второй), которая достоверно превышала данный показатель в группе контроля и была на порядок выше по сравнению с пациентками с СДВ по гипертоническому типу. Возможно, данный факт связан с развитием истощения регуляторных механизмов вегетативной нервной системы, который имеет место у пациенток с СДВ по гипотоническому типу во втором триместре беременности, что приводит к возникновению угрозы прерывания беременности. Частота анемии также была достоверно выше у пациенток с СДВ по гипотоническому типу, а по сравнению с первым триместром беременности она увеличилась в три раза; таким образом, данное заболевание отмечалось уже у каждой третьей.

Одним из важных патогенетических звеньев при СДВ, приводящих при беременности к осложнениям со стороны матери и плода, является нарушение гемореологии на уровне микроциркуляторного русла, которое проявляется внутрисосудистым микросвертыванием крови, что приводит к выходу биологически активных веществ, следствием чего является сосудистая дисфункция, то есть нарушение гемодинамики является как бы следствием реологических нарушений. При СДВ наблюдается увеличение проницаемости сосудистой стенки, запускание микроциркуляторного русла, сладжирование форменных элементов, увеличение вязкости крови, шунтирование кровотока. Сысоев Д. А., Воронова С. И., Вяткин С. В. (2000) считают, что реологические нарушения являются самым важным патогенетическим звеном развития акушерских осложнений при СДВ по гипотоническому типу. Нам импонирует схема патогенеза нарушений в организме при артериальной гипертензии, которая, вероятно, идентична процессам, происходящим при гипотензии, при которой гемодинамические и гемореологические нарушения являются параллельными.

Таким образом, СДВ, имея доброкачественное течение, в условиях срыва компенсаторных возможностей она может приводить к развитию серьезных осложнений в организме. Беременность, которая рассматривается многими авторами как сильный стрессовый фактор, приводящий к напряжению, а возможно и неадекватной системной реакции организма, при СДВ воплощается в возникновение и прогрессирование ее осложнений.

В третьем триместре беременности частота угрозы преждевременных родов продолжала оставаться выше в группе женщин с СДВ по гипотоническому типу, хотя достоверно не отличалась, а

частота анемии, не снижаясь, имела статистическую разницу и превышала данный показатель в других группах. По данным УЗИ, у беременных с СДВ в каждом четвертом–пятом случае диагностировалось многоводие и более чем у каждой десятой — ЗРП. Частота хронической внутриутробной гипоксии была одинакова у беременных с гипер- и гипотонической формой СДВ — в каждом пятом случае, однако исследования констатируют, что признаки гипоксии у плода чаще и более выраженными были при гипертонической форме сосудистой дистонии у беременной.

Наличие СДВ способствует увеличению частоты осложнений не только во время беременности, но и в родах. В родах у женщин с СДВ чаще имели место несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности. Из аномалий родовой деятельности большая доля при СДВ приходилась на чрезмерно сильную, что согласуется с данными исследований.

Осложнения беременности и родов у женщин с СДВ влияют на состояние плода и новорожденного. Перинатальные потери при артериальной гипотензии у матери составляют, по разным данным, от 4,2% до 17,2%, хотя существует мнение, что низкое АД не повышает перинатальную смертность в популяции. При гипертонии перинатальная смертность достигает 29%. У новорожденных от матерей с СДВ при рождении диагностирована асфиксия различной степени тяжести практически в половине случаев, наибольшая частота и тяжесть отмечена при гипертонической форме заболевания. В раннем неонатальном периоде у новорожденных от матерей с СДВ достоверно чаще отмечали симптомы перинатального поражения ЦНС и признаки морфо-функциональной незрелости. По данным литературы, дети от матерей с сосудистыми дистониями гораздо чаще имеют осложнения периода ранней адаптации и, как правило, поражения ЦНС гипоксического генеза.

Таким образом, беременность у женщин с СДВ протекает с осложнениями на всем протяжении, что негативно отражается на состоянии плода и новорожденного. Основной причиной неблагоприятного течения беременности и ее исходов является развитие ПН.

#### **5.4.6.2. Гипертоническая болезнь.**

Беременность в сочетании с гипертонической болезнью еще 10 лет назад встречалось в 1–3% случаев, теперь отмечается почти у 10% беременных (2001). Только при легкой форме гипертонической болезни, когда гипертония нерезко выражена и непостоянна, при отсутствии органических изменений в сердце, т. е. при I стадии

развития болезни, беременность и роды могут протекать нормально. При стойкой гипертензии и значительном повышении артериального давления (IIA-стадия) беременность ухудшает клиническое течение гипертонической болезни. У больных с III стадией заболевания способность к зачатию резко снижается, а если беременность все же наступает, то, как правило, заканчивается самопроизвольным абортom или гибелью плода.

Течение гипертонической болезни во время беременности имеет свои особенности. Так, у многих больных с I-IIA стадией заболевания на 15–16-й неделе беременности АД снижается (часто до нормальных показателей), что объясняется депрессорным влиянием сформировавшейся плаценты и плода. У больных же с IIB стадией такого снижения АД не наблюдается. После 24 недель АД повышается у всех больных — и при I и IIA, и IIB стадиях. На этом фоне часто (в 50%) присоединяется гестоз.

В связи со спастическим состоянием микроциркуляторного русла, ангиопатии, в том числе и сосудов матки, не происходит формирование полноценного плацентарного ложа, а маточно-плацентарные (бывшие СА) артерии не завершают гестационной перестройки, что приводит к первичной ПН еще на ранних сроках беременности (от имплантации плодного яйца до 16–17 недель беременности), а, в дальнейшем, обуславливает ЗРП, которая наблюдается у каждой 4–5-й больной. Частота антенатальной гибели плода достигает 4,1%. У этих больных также имеется большая угроза ПОНРП. Преждевременное прерывание беременности (самопроизвольное и оперативное) составляет 23%. Во время родов может развиваться гипертонический криз с кровоизлиянием в различные органы и в мозг. Нефропатия часто переходит в эклампсию.

Для выяснения механизмов патогенеза нарушенной гестации при предшествующей хронической артериальной гипертензии (ХАГ по МКБ-10 или гипертоническая болезнь) были прицельно гистологически изучены плаценты и плацентарные ложа матки у таких женщин в сравнении с женщинами, страдающими гестозами.

### **Строение плаценты и плацентарного ложа матки у женщин с хронической артериальной гипертензией.**

Первую группу составили 20 женщин с ХАГ. Органометрический показатель — масса плаценты — в среднем  $360 \pm 34$  г и масса новорожденных —  $2890 \pm 70$  г соответствовали тенденции к гипоплазии плацентарной ткани и гипотрофии новорожденных, если сравнивать их с контрольной группой, и мало отличались от

третьей группы женщин с “чистым” гестозом. Как по форме плаценты, так и по месту прикрепления пуповины первая группа в целом соответствовала контрольной. Преобладал магистральный тип ветвления сосудов в составе хориальной пластинки (60 %), в остальных плацентах наблюдался рассыпной тип их распределения. Длина пуповины в среднем достигала  $42,5 \pm 7,0$  см. Более часто (62,4 %) выявлялся варикоз вены пуповины. Характер материнской поверхности соответствовал контрольной группе и резко отличался от третьей группы по минимальному количеству пылевидного кальциноза. Рисунок котиледонов и степень их полнокровия были близки к норме. На параллельных разрезах выявлялись изредка очаги межворсинчатых кровоизлияний, но не наблюдалось сероватых очагов (истинных инфарктов).

Гистологическое изучение микропрепаратов плацент 1-ой группы (ХАГ) позволило определить наличие другого варианта патологической незрелости — преобладание промежуточных дифференцированных ворсин со слабой их васкуляризацией, который отличался от хаотичных склерозированных ворсин, характерных для третьей группы женщин.

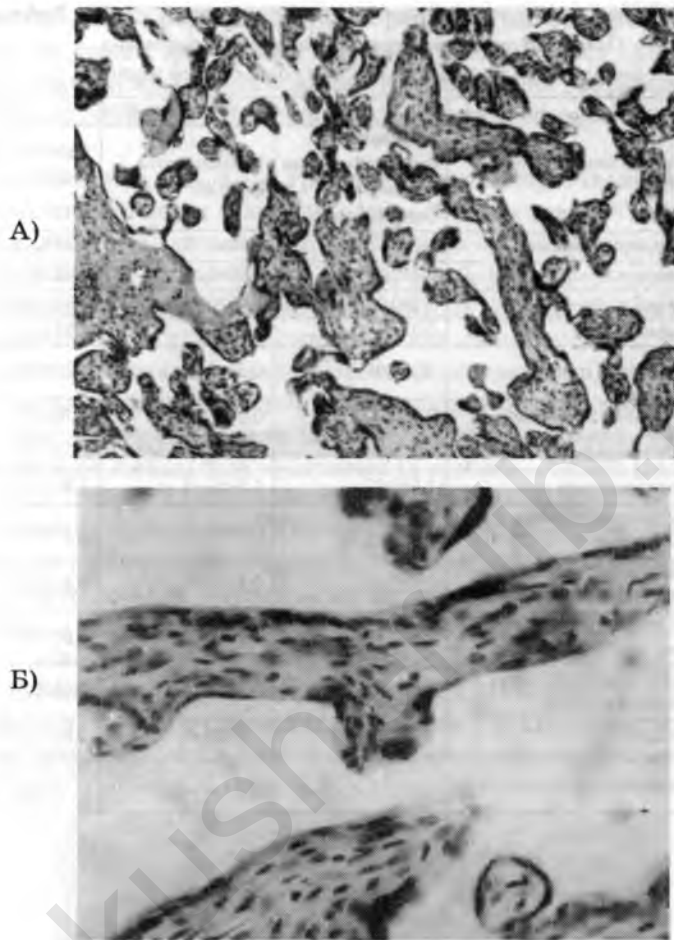
В большинстве микропрепаратов плацентарной ткани доминировали длинные ветви, отходящие от опорных ворсин; они давали, как правило, небольшое число боковых, самых мелких ворсин (рис. 5.43. А, Б), то есть, иными словами, речь идет о персистенции промежуточных ветвей при очевидной редукции самых многочисленных, терминальных ворсин, приблизительно, начиная с 21 по 32-ую недели беременности. Наряду с уменьшением числа терминальных ветвей в строме промежуточных ворсин определяется более плотный матрикс, много фибробластов, в то время как капиллярная сеть представлена немногочисленными узкими сосудами, как правило, в центре стромы, то есть, без образования синцитиокапиллярных мембран.

Из данных, представленных в табл. 28, следует, что по набору конкретных морфологических показателей в плацентах женщин с артериальной гипертензией и сочетанным гестозом на фоне артериальной гипертензии имеются как общие черты, так и существенные отличия.

Среди первых следует отметить значительное число разнокалиберных очагов псевдоинфарктов, в которых выявлялась более активная пролиферативная активность ворсинчатого цитотрофобласта с выходом его в окружающий фибриноид (рис. 5.44).

При потере синцитиотрофобласта — поверхностного эпителиального покрова ворсин — начинает пролиферировать камби-





**Рис. 5.43.** Вариант патологической незрелости плаценты - преобладание промежуточных дифференцированных ворсин.

А) малое увеличение  $\times 32$ ;

Б) уплощенный синцитиотрофобласт, клеточная строма с небольшим числом узких капилляров,  $\times 400$ . Окраска гематоксилином и эозином.

альный элемент — ворсинчатый цитотрофобласт, который перемещается в прилежащий фибриноид и способствует его новообразованию в зонах псевдоинфаркта.

Следовательно, в первой группе плацент удастся наблюдать ранние, инициальные фазы формирования псевдоинфарктов (с адекватным участием цитотрофобласта), в то время как в 3-ей группе плацент преобладают конечные фазы этого процесса, когда в массах фибриноида выявляются лишь контуры стромы ворсин, без

Таблица 28

Полуколичественное сравнение морфологических показателей плацент в 1-й, 2-й и контрольной группах

	Морфологические показатели	Оценка в баллах (M±m)		
		Беременные с физиологическим течением беременности)	Беременные на фоне ХАГ	Беременные с гестозом на фоне АГ
1	Межворсинчатый фибриноид	1,8±0,05	1,60±0,16	1,38±0,26
2	Псевдоинфаркты	0,8±0,001	1,60±0,14	1,43±0,21
3	"Склеенные" ворсины	1,5±0,007	0,67±0,16	0,93±0,28
4	Истинные инфаркты	0,0	0,0	1,51±0,09
5	Межворсинчатые кровоизлияния	0,6±0,01	0,89±0,20	1,23±0,26
6	Воспалительные изменения	0,0	0,0	0,10±0,01
7	Компенсаторный ангиоматоз	1,2±0,08	1,01±0,20	0,52±0,09
8	Синцитиальные почки	1,6±0,02	1,51±0,19	2,42±0,21
9	Активность периферического цитотрофобласта	1,2±0,08	0,91±0,12	0,98±0,13
10	Активность синцитиального цитотрофобласта	1,5±0,03	0,91±0,14	0,97±0,26
11	Просвет сосудов опорных ворсин (сужение)	1,6±0,09	1,46±0,20	1,86±0,26
12	Специализированные терминальные ворсины	1,6±0,01	0,67±0,12	0,43±0,03
13	Кальцификаты	1,4±0,01	1,24±0,15	1,87±0,07
14	Плацентарная недостаточность		I - 12,2 %, I-II - 50,0 %, II - 37,8%	I-II - 35,0%, II - 65,0%

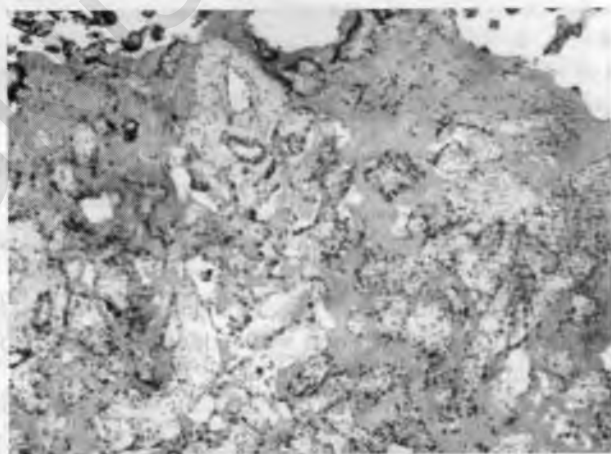
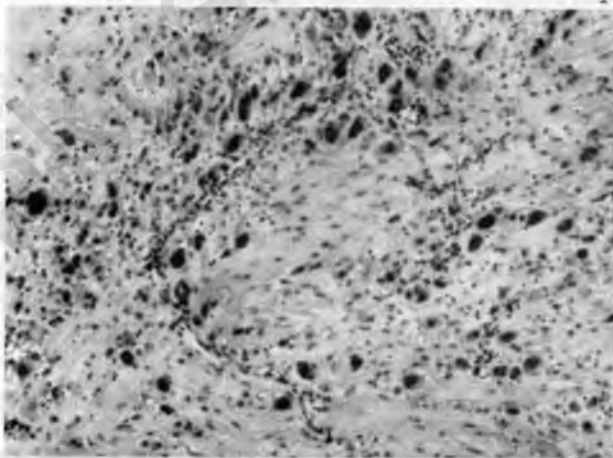


Рис. 5.44. Фрагмент псевдоинфаркта - пролиферация ворсинчатого цитотрофобласта с выходом его в окружающий фибриноид, х100. Окраска гематоксилином и эозином.

эпителиального покрова и пролиферации цитотрофобласта. Примерно на таком же уровне по объему поражения определяются межворсинчатые кровоизлияния и “склеенные” ворсины, а также степень активности синцитиотрофобласта в составе эпителия ворсин.

Вместе с тем, в 1-й группе плацент отсутствовали очаги истинных инфарктов и в минимальном количестве выявлялись кальцификаты, что отличало группу женщин с ХАГ от группы женщин с нефропатией. Кроме того, в 1-й группе более выражены были компенсаторные реакции в виде ангиоматоза ворсин, что выразилось в нормальном количестве синцитиальных почек, т.е. отсутствии морфологических признаков местной гипоксии. В целом, для 1-й группы плацент характерно другое, более оптимальное соотношение степеней хронической ПН в сравнении с третьей группой, где преобладали начальные ее степени (в сумме — 62,2%), а II степень отмечена лишь в 37,8% наблюдения. У 16 из 20 женщин 1-ой группы были взяты биоптаты внутренней поверхности матки во время операции кесарева сечения: один кусочек вырезался из центра плацентарного ложа, а другой — из париетального эндометрия (*d. parietalis*).

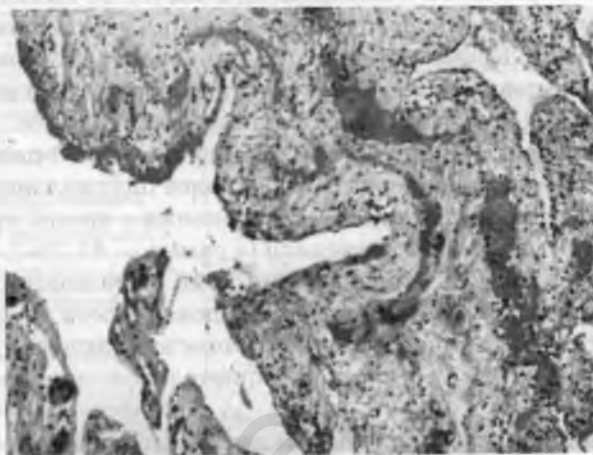
Анализируя биоптаты плацентарного ложа, мы заметили, что глубина и плотность распределения МГК мало отличались от контрольной группы женщин, поскольку МГК обнаруживались в составе эндометрия и в большом количестве проникали в глубь подлежащего миометрия (рис. 5.45).



**Рис. 5.45.** Биоптат из центра плацентарного ложа матки.

*D. basalis* - глубокая инвазия МГК среди мышечных пучков миометрия, х32. Окраска гематоксилином и эозином.

Они мигрировали по межмышечным прослойкам. По степени базофилии конгломератов ядер и вакуолизации общей цитоплазмы МГК находились в стадии структурной инволюции. Кроме МГК, среди сохранных, высокодифференцированных децидуальных клеток регулярно выявлялись другие маркеры плацентарного ложа матки — слои фибриноида Рора и Нитабух (рис. 5.46).

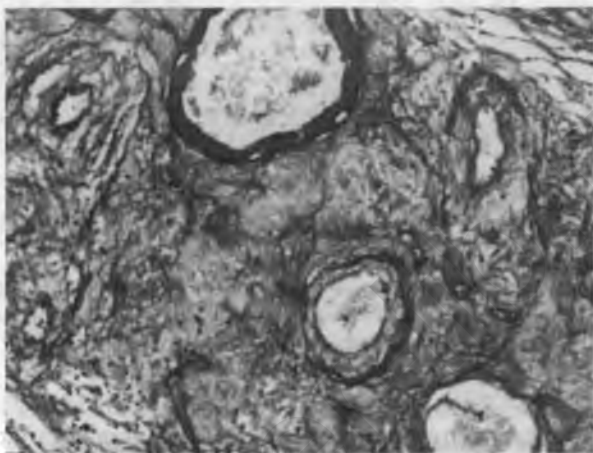


**Рис. 5.46.** Биопат из центра плацентарного ложа матки. Межворсинчатое пространство, на его границе островки фибриноида Рора, в глубине эндометрия слой фибриноида Нитабух, х32. Окраска гематоксилином и эозином.

Основной объект наших исследований — маточно-плацентарные артерии — обнаруживали, как правило, полную гестационную перестройку эндометриальных сегментов: они имели широкий просвет, полное замещение фибриноидом эластомышечных компонентов стенки с выявлением там сохранившегося интерстициального цитотрофобласта, но в то же время частично сохраняли эндотелиальный покров. В целом, указанная выше структура эндометриальных сегментов отражала адекватную степень первой волны инвазии цитотрофобласта и, соответственно, необходимый приток материнской крови в плаценту в течение I и, отчасти, II триместра беременности.

Вместе с тем в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий регистрировались мозаичные изменения: в некоторых сечениях выявлялась полная гестационная перестройка с широким просветом и тотальным фибриноидным замещением стенки (рис. 5.47), в других — фибриноид располагался только в адвенти-

ции артерий, над ним сохранялись гипертрофированные элементы стенки и эндотелиальный покров. Иными словами, вторая волна инвазии цитотрофобласта была недостаточно активной для полной гестационной перестройки радиальных и маточных артерий, обеспечивая лишь частичное увеличение притока материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты в течение II и III триместров беременности.



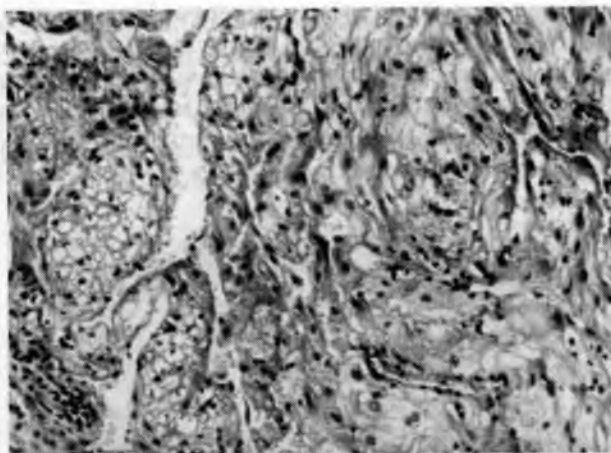
**Рис. 5.47.** Биоптат из центра плацентарного ложа матки. Частичная перестройка большинства сечений миометриального сегмента маточно-плацентарной артерии: внизу артерия с полным замещением стенки фибриноидом, выше - сохранение утолщенных стенок и узкого просвета артерии,  $\times 32$ . Окраска по Маллори.

В отличие от этого в биоптатах, взятых из париетального эндометрия, МГК отсутствовали, поскольку данные участки эндометрия не входили в маточно-плацентарную область и не подвергались цитотрофобластической инвазии.

Париетальный эндометрий представлял собой просветы атрофичных маточных желез и плотных пластов децидуальных клеток среди узкой капиллярной сети (рис. 5.48). Кроме сохранных децидуальных клеток эпителиоидного типа, встречалось много их вакуолизированных форм.

Особый интерес к биоптатам париетальной части эндометрия у женщин с ХАГ был обусловлен публикациями (Милованов А. П. 1999), в которых у женщин с предсуществующей гипертонической болезнью обнаружена системная патология СА эндометрия.

Из десяти взятых нами биоптатов париетального эндометрия в четырех наблюдениях выявлены типичные узкие сечения



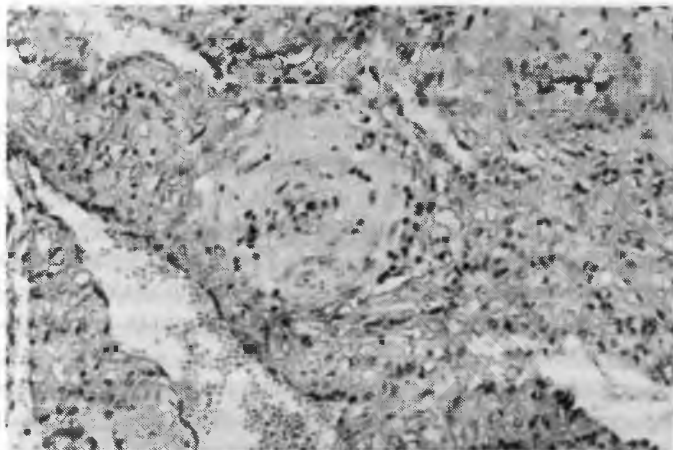
**Рис. 5.48.** Биоптат париетального эндометрия: пласты высокодифференцированных децидуальных клеток, некоторые из них с выраженной вакуольной дистрофией, сверху - узкие просветы желез с десквамированным эпителием, узкие капилляры, х64.  
Окраска гематоксилином и эозином.

СА с окружающей децидуальной реакцией и щелевидными просветами маточных желез (рис.5.49), что отражает строение эндометрия вне маточно-плацентарной области в конце беременности.



**Рис. 5.49.** Биоптат париетального эндометрия.  
Нормальные сечения спиральной артерии в составе париетального эндометрия, адекватная децидуализация в конце беременности, х32.  
Окраска гематоксилином и эозином.

Вместе с тем в остальных шести биоптатах париетального эндометрия обнаружена структурная перестройка стенки СА в виде явной гипертрофии мышечной оболочки, вплоть до щелевидного их просвета (рис. 5.50), либо полной облитерации. Подобные находки соответствуют морфологическим эквивалентам системной гипертензии с органичным проявлением в эндометрии.



**Рис. 5.50.** Биоптат париетального эндометрия. Выраженная гипертрофия мышечной оболочки и сужение просвета спиральной артерии - эквиваленты системной гипертензии,  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином.

Таким образом, суммируя данные о патоморфологических изменениях в плаценте, МПО и париетальном эндометрии у женщин с ХАГ, и сравнивая их с женщинами с артериальной гипотонией, следует подчеркнуть наличие как общих черт, так и существенных отличий. Общими являются некоторые патологические реакции в плацентарной ткани (псевдоинфаркты, межворсинчатые кровоизлияния), а также достаточная полнота гестационной перестройки эндометриальных сегментов и частичный ее характер в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий.

Вместе с тем беременность у женщин с хронической артериальной гипертензией протекает в целом более благоприятно, чем у женщин с «чистым» гестозом. Об этом свидетельствуют отсутствие инфарктов в плаценте, кальцинозы на фоне более выраженных компенсаторных реакций (ангиоматоз ворсин и т. д.), что в сумме выражается в преобладании начальной степени хронической ПН по сравнению с гипотониками.

### 5.4.7. Сочетание соматических заболеваний с акушерской патологией

Акушерская практика наглядно свидетельствует о том, что экстрагенитальные заболевания, как правило, сочетаются с акушерской патологией, утяжеляя ее течение либо придавая ей патоморфологическое своеобразие.

#### 5.4.7.1. Анемия.

При белково-железодефицитной анемии наблюдается повышенный процент осложнений при беременности и во время родов: токсикозы составляют 26–40%, преждевременные роды — 10%, ПОНРП — 6%, несвоевременное излитие околоплодных вод — 30–35%, слабость родовых сил — 15%, гипотоническое кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периодах — 27–28%. В послеродовом периоде велика доля послеродовых инфекционных заболеваний (10%).

Предсуществующая анемия оказывает отрицательное влияние на формирование сосудистых взаимоотношений в области плацентарной площадки, что обуславливает развитие гипоксических состояний плода, вплоть до ЗРП. Перинатальная смертность составляет 6%. Прогноз для матери при своевременной патогенетической терапии благоприятный. У ребенка возможно обнаружение железодефицитной анемии на первом году жизни, что требует терапии, начиная с 4-месячного возраста

#### 5.4.7.2. Артериальная гипотензия.

У беременных с артериальной гипотензией, как и при других сосудистых нарушениях, часто (в 25% случаев) развивается гестоз: пониженное АД сменяется повышенным, появляются отеки и протеинурия. При нефропатии у больных гипотензией АД может не превышать, нормальных цифр — 120/80 мм рт. ст., однако оно будет на 30 мм выше исходного, а это принято считать патологией. Чаще, чем у здоровых женщин, при артериальной гипотензии возникает и ранний токсикоз беременных, он наблюдается чаще, чем гестоз. Кроме того, ранний токсикоз сопровождается понижением АД.

Угрожающее прерывание беременности и спонтанное ее прерывание — основные осложнения беременности при артериальной гипотензии возникают в 3–5 раз чаще, чем у здоровых женщин.



Артериальная гипотензия способствует развитию синдрома ЗРП из-за сниженного маточно-плацентарного кровотока. Перинатальная смертность и частота рождения детей с массой тела менее 2500 г вдвое выше, чем у женщин с нормальным АД.

Только у 25% больных артериальной гипотензией отмечается неосложненное течение родов. Осложнения родов в основном связаны с нарушением сократительной деятельности матки. Когда артериальная гипотензия во время родов сочетается со слабостью родовых сил, создаются особенно неблагоприятные для плода условия, гипоксия может привести к интранатальной или постнатальной смерти.

Особенно опасным осложнением является кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах. Оно связано с нарушением сократительной, деятельности матки, гипотонией ее и со снижением свертывающей способности крови (уменьшение содержания фибриногена плазмы, количества тромбоцитов и их адгезивной способности, повышение фибринолитической активности крови). Повышенная кровопотеря у больных гипотензией раньше и тяжелее отражается на состоянии родильницы, чем при нормотонии, нередко развивается декомпенсация, требуется адекватное восполнение кровопотери.

#### **5.4.7.3. Заболевания почек и мочевыводящих путей**

Гестационный процесс ухудшает течение пиелонефрита. Хронический пиелонефрит обостряется у каждой третьей беременной, иногда дважды и трижды. Реже обострение возникает у родильниц, еще реже у рожениц.

Неблагоприятное влияние оказывает пиелонефрит на течение беременности и состояние плода. Наиболее частые осложнения — гестоз, невынашивание беременности и внутриутробное инфицирование плода.

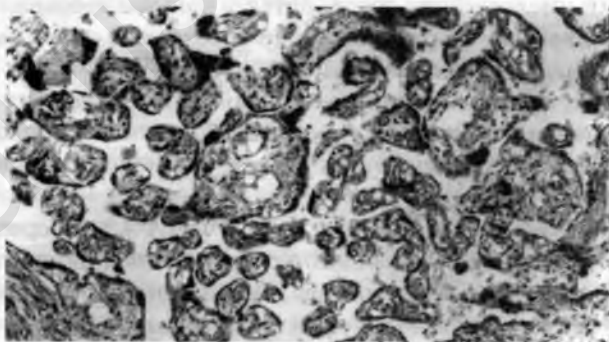
Гестоз присоединяется не менее чем у 40% беременных, больных пиелонефритом, особенно хроническим, причем нефропатия развивается чаще, чем водянка. Невынашивание беременности у женщин, страдающих пиелонефритом, достигает 30% преимущественно за счет преждевременных родов. Перинатальная смертность находится в пределах 25–150%. У новорожденных находят повышенный уровень иммуноглобулинов, что свидетельствует о внутриутробном инфицировании. Они более подвержены послеродовым гнойно-септическим заболеваниям. У некоторых детей находят врожденный везикулез, но ни у кого не было врожденного пиелонефрита.

Акушерские осложнения зависят от того, протекает пиелонефрит с гипертензией или нет. При наличии почечной гипертензии осложнения беременности, незрелость детей и перинатальная смертность отмечаются в несколько раз чаще. Таким же отягощающим состоянием женщины и ребенка фактором является азотемия. В отличие от гломерулонефрита острый пиелонефрит, особенно своевременно и правильно леченный, не представляет серьезной опасности для нормального развития беременности и плода.

#### 5.4.7.4. Анемия на фоне нефропатии.

Более тяжелые структурные нарушения наблюдались при анемии на фоне нефропатии. При этом в 9 случаях обнаружена различной степени незрелость ворсин: в четырех — промежуточно-незрелые, в двух — хаотично-склерозированные, диссоциированное развитие котиледонов выявлено в двух случаях и вариант промежуточно-зрелых ворсин установлен в одном случае.

Картина выраженного компенсаторного ангиоматоза была выявлена только в четырех случаях, но, напротив, в 12 наблюдениях во всех просмотренных срезах было видно усиленное образование синцитиальных узлов, причем их количество было настолько велико, что они повсюду образовали почки-мостики (рис. 5.51). Большой объем пролиферативной активности синцитиотрофобласта отмечен в местах скопления склеенных ворсин (афункциональные зоны).



**Рис. 5.51.** Ворсины при сочетании анемии с нефропатией I-II степени.

Картина некоторого дефицита специализированных форм терминальных ворсин и относительная гиповаскуляризация выявлена в 6 наблюдениях. Интересно отметить тенденцию к истончению базальной пластинки с образованием тонкой фибриноидной

полосы. Более того, в суббазальной зоне в 4 наблюдениях обнаружены отложения кальцификатов различного размера. Они располагались, в основном, в межворсинчатом пространстве, в некоторых местах — по краю базальной пластинки и на поверхности ворсин.

#### **5.4.7.5. Сочетанный гестоз: нефропатия I-II степени на фоне артериальной гипертензии**

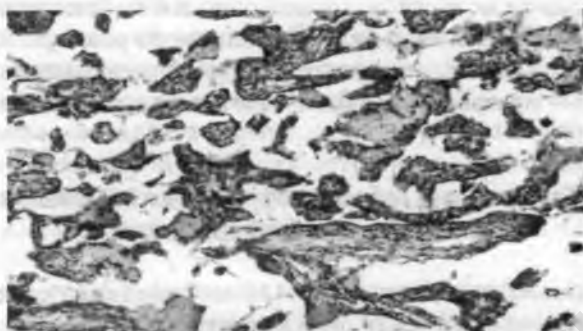
В данной группе женщин (18 наблюдений) средняя масса плацент составила  $408 \pm 32$  г, при значительных колебаниях от 290 до 415 г. По макроскопическим характеристикам плаценты были близки к группе женщин с нефропатией: преобладали относительно большие по площади, но тонкие плаценты. Прикрепление пуповины в 70% было центральным и в 30% — парацентральным. Плодная поверхность без каких-либо особенностей. На материнской поверхности доминировал слитный характер распределения котиледонов с неглубокими инцизурами, часто встречались участки кровоизлияний. На параллельных разрезах плаценты в 10 из 18 наблюдений обнаружены сероватые разнокалиберные очаги “серых” инфарктов, а также массивный кальциноз.

Микроскопия плацентарной ткани позволила диагностировать явное преобладание патологической незрелости типа хаотичных склерозированных ворсин (78%), остальные 22% составил вариант промежуточных дифференцированных ворсин с умеренной их васкуляризацией. Плацент, соответствующих гестационному сроку, не встретилось вообще. Примерно одинаковой оказалась распространенность псевдоинфарктов, истинных инфарктов (рис. 5.52 а, б), межворсинчатых кровоизлияний, синцитиальных почек, сужений просвета сосудов в опорных ворсинах и объем кальцификатов. Столь же незначительными были и компенсаторные реакции (ангиоматоз, слабая активность периферического цитотрофобласта, синцитиотрофобласта ворсин и небольшое количество специализированных терминальных ворсин). В целом, в данной группе преобладала хроническая ПН II ст. (65%) и I-II ст. (35%).

Особенностью плацентарного ложа при осложненной беременности в сочетании с экстрагенитальными заболеваниями была неполная гестационная перестройка эндо- и миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий (отсутствие I-ой и II-ой волн инвазии цитотрофобласта).

Таким образом, при экстрагенитальных заболеваниях формирование плацентарного ложа протекает в условиях ангиопатии

А)



Б)



**Рис. 5.52.** Истинные инфаркты

А) вариант патологической незрелости - преобладание хаотичных, склерозированных ворсин, х32. Окраска гематоксилином и эозином;

Б) "старый" инфаркт группы плацент в окружении крупных кальцификатов, х32. Окраска гематоксилином и эозином.

сосудов матки, что приводит к неполноценному формированию плацентарного ложа и, очевидно, является морфологическим субстратом нарушений маточно-плацентарного кровотока.

#### 5.4.8. Общие нарушения фетоплацентарного комплекса

Как акушерская патология, так и экстрагенитальные заболевания матери, реализуясь посредством разных патогенетических механизмов, приводят к единому результату — прогрессирующей ЗРП. Большое участие принимают в этом околоплодные структуры, основные патоморфологические сдвиги в них рассмотрены выше. Вместе с тем, для акушерской практики важно охарактеризо-

вать те общие нарушения фетоплацентарного комплекса, которые можно использовать как диагностические показатели хронической ПН и патологии фетоплацентарного комплекса в течение третьего триместра беременности.

#### **5.4.8.1. Задержка развития плода**

ЗРП, как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия, формирует не только перинатальную смертность (до 44%) и перинатальную заболеваемость (100%), но и является фактором риска повышенной болезненности на протяжении всей жизни, существенно более короткой по сравнению с нормовесными детьми (Lithell H., 1999).

Проводимые лечебные и профилактические мероприятия оказываются не столь эффективными, хотя существуют десятки работ, посвященных различным аспектам ПН. Не исключено, что неэффективность лечебных антенатальных мероприятий обусловлена их несвоевременностью. В чем же причина неэффективности антенатальной терапии ПН, а также ЗРП, особенно II–III степени, когда достичь увеличения массы плода уже практически невозможно? Большинство исследований, посвященных проблеме ПН и ЗРП, берут своё начало от патологии плаценты, в то время как инициальные механизмы, формирующие их, не изучались. Практически отсутствуют данные о плацентарном ложе, хотя содержащиеся в нем концевые отделы артериальной и венозной систем матки являются неотъемлемой частью морфофункциональной единицы плаценты — котиледона.

Фетометрия в группе женщин с экстрагенитальными заболеваниями показала отсутствие достоверных различий ( $p > 0,05$ ) при сравнении показателей в подгруппах с анемией, СДВ по гипотоническому типу и артериальной гипертензии.

Во II триместре беременности бипариетальный размер (БПР) плода у женщин с экстрагенитальными заболеваниями не отличался от аналогичных показателей у здоровых женщин.

В 20 недель беременности выявлена тенденция к уменьшению величины данного параметра у беременных с экстрагенитальными заболеваниями: до 52,66 мм при анемии и СДВ по гипотоническому типу и до 52,73 мм при артериальной гипертензии, а в случаях сочетания экстрагенитальных заболеваний с нефропатией I–II степени — до 52,2 мм по сравнению с контрольной группой — 53,12 мм. ( $p > 0,05$ ). Достоверное снижение параметров БПР у беременных с экстрагенитальными заболеваниями выявлено в 29–32 недели беременности. Так, если в контрольной группе БПР соста-

вил 79,10 мм, то у беременных с экстрагенитальными заболеваниями он соответствовал 75,58 мм ( $p < 0,05$ ), а при сочетании с нефропатией I–II степени — 71,68 мм ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.53).



**Рис. 5.53.** Динамика изменений БТР у обследованных женщин

Из полученных нами данных видно, что внутригрупповая разница БТР головки плода снижается от 0,46 мм в 20 недель беременности у женщин с экстрагенитальными заболеваниями до 1,56 мм в конце беременности. Более выраженное замедление темпа роста БТР головки плода выявлено у беременных с экстрагенитальными заболеваниями в сочетании с нефропатией I–II степени — от 0,92 до 5,77 мм.

При сравнении средних величин диаметра груди плода в каждый отдельно взятый срок беременности выявлена тенденция к уменьшению величины данного параметра у беременных с экстрагенитальными заболеваниями до  $50,14 \pm 0,82$  мм, а в сочетании с нефропатией I–II степени — до  $47,8 \pm 2,10$  мм в 20 недель беременности по сравнению с контрольной группой —  $51,77 \pm 0,38$  мм ( $p > 0,05$ ). Достоверное снижение параметров диаметра груди плода у беременных с экстрагенитальными заболеваниями выявлено в 29–32 недели беременности. Так, если в контрольной группе диаметр груди плода составил  $78,68 \pm 0,64$  мм, у беременных с экстрагенитальными заболеваниями диаметр груди плода соответствовал  $76,28 \pm 0,87$  мм ( $p < 0,05$ ), у беременных с сочетанием с нефропатией I–II степени —  $71,6 \pm 1,12$  мм ( $p < 0,05$ ).

Внутригрупповая разница диаметра груди плода снижается от 1,63 мм в 20 недель беременности у женщин с анемией без гестоза до 3,97 мм в конце беременности. Более выраженное замедление темпа роста диаметра груди плода выявлено у беременных с анемией при гестозе — от 1,77 мм до 12,0 мм.

При сравнении средних величин диаметра живота (ДЖ) плода, в каждый отдельно взятый срок беременности, выявлена тенденция к уменьшению величины данного параметра у беременных с экстрагенитальными заболеваниями до  $53,46 \pm 1,03$  мм в 20 недель беременности по сравнению с контрольной группой —  $54,12 \pm 0,39$  мм. Достоверное снижение параметров ДЖ плода у беременных с экстрагенитальными заболеваниями и гестозом выявлено в 29–32 недели беременности. Так, если в контрольной группе диаметр живота плода составил  $81,13 \pm 0,53$  мм, у беременных с экстрагенитальными заболеваниями диаметр живота плода соответствовал  $81,95 \pm 0,85$  мм ( $p < 0,05$ ), а у беременных с сочетанием их с нефропатией —  $77,4 \pm 1,0$  мм ( $p < 0,001$ ).

Внутригрупповая разница данного показателя на протяжении всей беременности колебалась в пределах 1,82–12,5 мм. При сравнении полученных средних величин ДЖ плода выявлено уменьшение этого показателя в 20 недель у женщин с экстрагенитальными заболеваниями от 1,8 мм до 2,0 мм к концу беременности и у женщин с сочетанным с гестозом от 2,92 мм до 12,5 мм соответственно, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Средняя межгрупповая разница длина бедра (ДлБ) плода на протяжении всей беременности составляла от 0,4 мм в 20 недель до 4,97 мм в 39–40 недель у обследованных женщин с экстрагенитальными заболеваниями. При этом выявлено, что разница роста ДлБ плода у женщин без ЗРП составила 0,4–1,17 мм, а у беременных с сочетанной патологией — 1,32–4,97 мм.

Достоверное снижение роста ДлБ плода выявлено в 29–32 недели, к родам ДлБ плода в контрольной группе составила  $73,37 \pm 0,29$  мм, что достоверно больше, чем у беременных с экстрагенитальными заболеваниями и их сочетанием с нефропатией I–II степени ( $72,2 \pm 0,25$  мм и  $68,4 \pm 0,94$  мм) ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что у женщин, страдающих анемией, артериальной гипертензией и СДВ по гипотоническому типу, заметное отставание в развитии плода наблюдалось после 20 недель беременности.

Отставание от соответствующего срока гестации на 1–2 недели (I ст. ЗРП) диагностировано у беременных с экстрагенитальными заболеваниями в 2,5% случаев, при их сочетании с нефропа-

тией I–II степени в 13,8% случаев; на 3–4 недели (II ст. ЗРП) соответственно в 5,7%, 15,4% случаев (табл. 29). III ст. ЗРП (отставание на 5 и более недель) была выявлена у 5,6% женщин с экстрагенитальными заболеваниями и у 23,0% женщин с экстрагенитальными заболеваниями и нефропатией I–II степени.

При этом I ст. зрелости плаценты в III триместре беременности у женщин с экстрагенитальными заболеваниями без ЗРП и с ЗРП диагностирована примерно в одинаковом числе случаев: в 17,1% и в 16,0% соответственно; а у беременных с гипотрофией плода и гестозом, развившимся на фоне экстрагенитальных заболеваний, — в 20,0% случаев.

II степень зрелости плаценты у беременных с нормотрофией плода была соответственно в 24% и 32% случаев, а при наличии ЗРП — в 40% и 48% случаев. III степень зрелости плаценты у женщин с ЗРП была выявлена у 25,0% женщин с гестозом на фоне экстрагенитальных заболеваний. При отсутствии признаков ЗРП — в 39,0% и 51,0% случаев соответственно. Проведенное УЗИ показало, что при экстрагенитальных заболеваниях (анемия, артериальная гипертензия, СДВ по гипотоническому типу) чаще встречались I и II степень зрелости плаценты, а при их сочетании с нефропатией I–II степени чаще диагностировали I и III ст. зрелости плаценты.

Фетометрия у женщин с осложненной беременностью показала, что лишь в подгруппе с ПОНРП показатели соответствовали

**Таблица 23.**

**Задержка развития плода у обследованных женщин, %**

Группа	Задержка развития плода, степень			
	I	II	III	Всего
С физиологическим течением беременности	5,7	-	-	5,7
Преждевременные роды	18,7*	6,25*	3,1*	28,5*
Нефропатия I–II степени	22,4*	25,5**,*	2,1	50*
ПОНРП	6,8	-	-	6,8
Экстрагенитальные заболевания	2,8	5,7*	5,7*	14,2*
Экстрагенитальные заболевания + нефропатия I–II степени	13,8*	15,4**,*	22,9**,*	52,1*
ПОНРП на фоне сочетанного гестоза	14,35*	22,8**,*	5,7*	42,85*

\* Достоверность установлена по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности ( $p < 0,05$ );

\*\* Достоверность установлена по сравнению с остальными группами ( $p < 0,05$ ).



таковым группы контроля, и лишь в двух случаях (6,8%) была I ст. ЗРП, в то же время, при развитии ПОНРП на фоне сочетанного гестоза I ст. ЗРП диагностирована в 14,4%; II ст. ЗРП - в 22,8% и III ст. ЗРП - в 5,7% случаев. У женщин с преждевременными родами наиболее часто диагностировалась I ст. ЗРП, в то время, как при нефропатии I-II степени примерно одинаково преобладали I-III ст. ЗРП. У пациенток с преждевременными родами и нефропатией I - II степени частота III ст. ЗРП была примерно одинаковой и составила в среднем 2,6%.

Плацентометрия при ПОНРП показала, что наиболее часто плацента располагалась по передней стенке матки (57,5%), что затрудняло диагностику ПОНРП и являлось показанием к проведению исследования влагалищным датчиком. Расположение плаценты в дне было выявлено у 0,7% женщин с ПОНРП. Средняя толщина плаценты колебалась в пределах от  $30,9 \pm 0,6$  мм до  $36,7 \pm 0,6$  мм. В то же время полученные данные не позволили выявить зависимость частоты развития ПОНРП от расположения, толщины и степени зрелости плаценты.

I ст. зрелости плаценты в III триместре беременности у женщин с нефропатией I-II степени и ЗРП была диагностирована в 6,3%, а при ПОНРП на фоне сочетанного гестоза — в 4,2% случаев. Наиболее часто II степень зрелости плаценты выявлялась у беременных с ПОНРП и ПОНРП на фоне сочетанного гестоза с нормотрофией плода в 30,5% и 32,5% случаев соответственно. III степень зрелости плаценты у пациенток с ПОНРП на фоне сочетанного гестоза с ЗРП выявлена в 2,9% случаев и в 5,7% в группе "чистых" гестозов. Проведенное УЗИ показало, что при нефропатии I-II степени чаще диагностировались I и III ст. зрелости плаценты, что коррелировало с частотой развития ПН и ЗРП различной степени тяжести в обеих группах.

Таким образом, ультразвуковая фето- и плацентометрия позволила установить достоверные отличия женщин с осложненной беременностью, экстрагенитальными заболеваниями, а также их сочетанием от таковых контрольной группы с ранних сроков, а именно:

- 1) в группе пациенток с осложненной беременностью показатели фето- и плацентометрии были неоднородными, в зависимости от характера осложнения. Так, фетометрия у пациенток с ПОНРП не выявила достоверных различий по сравнению с группой контроля, равно как и плацентометрия не позволила выявить зависимость частоты развития ПОНРП от расположения, толщины и степени зрелости плаценты. При нефропатии I-II степени у 50% паци-

енток выявлена ЗРП, причем практически одинаково часто встречались I и II степень ЗРП, что коррелировало с показателями плацентометрии, которая выявила, преимущественно, I и III степень зрелости плаценты.

При преждевременных родах фетометрия выявила отставание в развитии плода практически у каждой третьей беременной, с преобладанием I степени ЗРП, что коррелировало с показателями плацентометрии, которая выявила, преимущественно, I степень зрелости плаценты.

2) фетометрия у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями уже после 20 недели беременности демонстрирует отставание таких параметров как БПР, диаметр груди, ДЖ от показателей группы контроля, а достоверное ( $p < 0,05$ ) их снижение выявлено в 29–32 недели. Статистически значимых различий показателей фето- и плацентометрии по подгруппам выявлено не было. Частота ЗРП, в целом, составила 14,2%, чаще диагностировалась I и II степень зрелости плаценты.

3) у женщин с нефропатией I и II степени на фоне экстрагенитальных заболеваний фетометрия позволила выявить ЗРП, преимущественно III степени, более чем у каждой второй, что коррелировало с показателями плацентометрии, которая, в основном, выявила I и III степень зрелости плаценты.

Таким образом, оценивая функцию ФПК у обследованных беременных по результатам УЗИ, можно сделать заключение о том, что наиболее ранние проявления ПН диагностируются уже к концу II триместра у всех женщин с экстрагенитальными заболеваниями. Присоединение гестоза способствует формированию суб- и декомпенсированной фаз ПН, о чем свидетельствовало достоверное возрастание ( $p < 0,05$ ) частоты ЗРП II–III ст.

Наиболее важное клиническое значение имела оценка структурности плаценты, подтвердившая развитие ПН, которая, в большинстве случаев характеризовалась незрелостью плаценты (I ст.) и преждевременным ее старением (III ст.), особенно в случаях сочетания с гестозом, причем степень этого процесса в 37,8% случаев отражала тяжесть инволютивных морфологических изменений в плаценте.

#### **5.4.8.2. Лизосомальная активность**

Распределение уровня лизосомальных энзимов в сыворотке крови в III триместре беременности в обследованных группах представлено в табл. 30.

Высокий уровень АСЕ и GLU в плацентарном ложе матки при неосложненной беременности, на фоне низкой ферментативной активности в плаценте свидетельствовал о том, что ложе к концу беременности в энзимном отношении обладает большей активностью, чем плацента. Возможно, перераспределение ферментативной активности между плацентарным ложем и плацентой необходимо для инициации родового акта, пусковым механизмом которого являются выраженные процессы апоптоза в ложе, гораздо опережающих таковые в плаценте. Оценка активности лизосомальных ферментов показала, что во всех основных группах прослеживалось изменение активности лизосомальных ферментов.

При нефропатии I–II степени в сыворотке крови установлено повышение активности АСЕ и GLU в 3 и 1,7 раза соответственно. Активность GLU в плацентарном ложе и плаценте возростала и была примерно одинаковой, в то время как отмечалось снижение АСЕ, однако уровень общей активности АСЕ в плацентарном ложе матки был в 4 раза выше по сравнению с плацентой. Увеличение общей активности фермента в ложе говорит об увеличении количества лизосом. Повышение уровня GLU в плацентарном ложе матки на фоне снижения активности АСЕ, по-видимому, являясь своего рода компенсаторной реакцией, отражает протеолитическую активность клеток ICT, осуществляющих гестационную перестройку маточно-плацентарных артерий.

При ПОНРП в плаценте отмечалось снижение всех видов активностей обоих ферментов, за исключением свободной активности АСЕ, в то же время КПЛМ для обоих ферментов резко возрастал и составил для GLU — 56%, а АСЕ — 88%. В сыворотке крови выявлено повышение GLU и снижение АСЕ. В плацентарном ложе матки отмечалось нарастание ферментативной активности обоих ферментов, достоверно не отличающейся от физиологически протекающей беременности, а КПЛМ достоверно не менялся (при своевременных родах — 33% для АСЕ и 16% для GLU). На фоне низкой ферментативной активности в плаценте выявлен высокий уровень АСЕ и GLU в плацентарном ложе.

Резкое возрастание КПЛМ в плаценте, в условиях практически нулевой ферментативной активности, приводит к истощению лизосомального аппарата плаценты, в то время как в ложе ферментативные процессы протекали с высокой скоростью. Установившийся ферментативный дисбаланс, по всей видимости, является проявлением декомпенсации, реализующейся в ПОНРП.

При преждевременных родах, в отличие от ПОНРП, отмечалось менее выраженное нарастание ферментативной активности

Уровень активности ферментов  $\beta$ -D-глюкуронидазы (GLU)

Группы	n	Плацента					
		Свободная активность		Доступная активность		Общая активность	
		GLU	ACE	GLU	ACE	GLU	ACE
Неосложненная беременность	35	0,076± 0,003	0,681± 0,015	0,172± 0,003	2,273± 0,028	0,345± 0,017	7,546± 0,154
Преждевременные роды	32	0,027± 0,003*	1,402± 0,035*	0,034± 0,002*	0,198± 0,003*	0,112± 0,003*	1,902± 0,042*
Нефропатия I-II степени	47	0,769± 0,592*	0,107± 0,058*	0,894± 0,360*	0,225± 0,148*	0,993± 0,520*	0,122± 0,030*
ПОНРП	29	0,043± 0,001	2,304± 0,026*	0,036± 0,001*	0,179± 0,003*	0,102± 0,001*	2,807± 0,016*
Анемия	36	4,01± 0,306*	0,482± 0,007	5,7± 0,47*	0,305± 0,002*	5,13± 0,04*	0,907± 0,08*
НЦД по гипотоническому типу	35	3,06± 0,07*	0,302± 0,001*	3,203± 0,002*	0,213± 0,003*	5,01± 0,002*	0,651± 0,001*
ХАГ	33	4,670± 0,976*	0,340± 0,007*	6,243± 0,447*	0,249± 0,013*	7,123± 0,749*	0,737± 0,028*
Нефропатия I-II степени ± анемия	36	2,104± 0,03*	0,048± 0,001*	0,652± 0,02*	0,169± 0,003*	2,04± 0,03*	0,176± 0,08*
Нефропатия I-II степени + НЦД по гипотоническому типу	30	1,72± 0,05*	0,026± 0,001*	0,407± 0,03*	0,101± 0,002*	1,94± 0,05*	0,091± 0,004*
Нефропатия I-II степени + ХАГ	30	3,669± 0,004*	0,054± 0,006*	0,840± 0,02*	0,115± 0,003*	3,256± 0,162*	0,101± 0,004*

\*  $p < 0,05$  - достоверность различий установлена.

Таблица 30

и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (ACE) в плазме крови (M ± m)

Плацентарное ложе						Плазма крови	
Свободная активность		Доступная активность		Общая активность		GLUx1000	ACEx1000
GLU	ACE	GLU	ACE	GLU	ACE		
0,087± 0,002	2,544± 0,053	0,134± 0,001	2,739± 0,018	0,577± 0,021	12,615± 0,189	1,0± 0,2	56,0± 0,6
0,043± 0,002*	2,0± 0,002	0,078± 0,002*	0,879± 0,013*	0,2± 0,01*	5,97± 0,034*	1,5± 0,3	22,7± 0,2
0,42± 0,02*	0,131± 0,001*	0,772± 0,006*	0,123± 0,003*	0,933± 0,005	0,458± 0,002*	3,1± 0,4*	94,5± 0,3*
0,079± 0,002	2,501± 0,083	0,114± 0,006	2,701± 0,011	0,581± 0,021	11,21± 0,189	3,0± 0,2	11,3± 0,6
1,445± 0,002*	0,287± 0,003*	2,92± 0,006*	0,91± 0,003*	3,27± 0,006*	0,46± 0,001*	0,5± 0,09	52,1± 0,4
0,341± 0,002*	0,087± 0,003*	1,92± 0,006*	0,51± 0,003*	1,37± 0,006*	0,36± 0,001*	0,6± 0,04	51,6± 0,7
1,320± 0,001*	0,368± 0,002*	2,44± 0,005*	0,71± 0,003*	5,82± 0,001*	0,40± 0,02*	2,9± 0,8*	53,0± 0,9
0,804± 0,001*	0,098± 0,003*	1,04± 0,005*	0,45± 0,002*	1,32± 0,006*	0,81± 0,006*	2,0± 0,5	90,3± 0,7
0,637± 0,003*	0,032± 0,001*	0,71± 0,05*	0,24± 0,001*	0,47± 0,004	0,63± 0,001*	1,9± 0,1	78,1± 0,8
0,745± 0,003*	0,112± 0,003*	0,964± 0,06*	0,315± 0,002*	2,40± 0,005*	0,71± 0,05*	1,8± 0,3*	67,2± 0,1

плацентарного ложа матки на фоне отсутствия изменения КПЛМ для АСЕ и увеличения КПЛМ для GLU (с 16% до 25%). Сравнение ферментативной активности ложа и плаценты показало, что уровень энзимов плацентарного ложа матки на порядок выше плацентарного, более того, общая активность АСЕ в плацентарном ложе превосходила таковую в плаценте в 4 раза, а общая активность GLU в 1,7 раза.

То есть, выявленные изменения наглядно демонстрировали развитие компенсаторных реакций, в первую очередь, в плацентарном ложе матки, направленных на увеличение количества лизосом, и таким образом способствовать полноценной гестационной перестройке маточно-плацентарных артерий в миометрии.

При экстрагенитальных заболеваниях (за исключением GLU при ХАГ) отмечалась тенденция к снижению сывороточного уровня активности обоих изучаемых ферментов, по сравнению с контролем, однако статистически значимые различия отсутствовали.

В плаценте и плацентарном ложе матки, в отличие от физиологически протекающей беременности, выявлялся ферментативный дисбаланс: повышение активности GLU на фоне резкого снижения АСЕ, что, несомненно, является реакцией компенсации. Причем, уровень активности обоих ферментов был наиболее отличным при СДВ по гипотоническому типу, что, по-видимому, свидетельствует о меньших адаптационных возможностях организма по сравнению с артериальной гипертензией и анемией.

При осложненной беременности в сочетании с экстрагенитальными заболеваниями отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня АСЕ и GLU в сыворотке крови, причем наиболее выраженные изменения наблюдаются в группе ПОНРП на фоне сочетанного гестоза. Сравнительная оценка ферментативной активности ложа и плаценты показала практически нулевую ферментативную активность обоих ферментов в клетках плацентарного ложа, что, несомненно, отразится на гестационной перестройке маточно-плацентарных артерий.

Таким образом, определение уровня лизосомальной активности в плацентарном ложе, плаценте и сыворотке крови выявило достоверно значимые различия по сравнению с группой контроля: 1. В группе с осложненным течением беременности выявлено увеличение сывороточного содержания GLU, а также снижение всех видов активности АСЕ в плацентарном ложе матки. Кроме этих общих изменений, в подгруппах активность лизосомальных гидролаз определялась характером осложнения беременности.

- 1) при преждевременных родах выявлено:
  - снижение сывороточного содержания АСЕ;
  - снижение активности АСЕ и GLU в плацентарном ложе матки;
  - увеличение КПЛМ АСЕ до 76% в плаценте.
- 2) при нефропатии I-II степени:
  - увеличение сывороточного содержания АСЕ и GLU;
  - увеличение содержания GLU на фоне резкого снижения АСЕ в плацентарном ложе матки и плаценте;
- 3) при ПОНПП:
  - снижение сывороточного содержания АСЕ на фоне повышения GLU;
  - отсутствие статистически значимых различий активности АСЕ и GLU в плацентарном ложе матки, на фоне снижения их доступной и общей активности (за исключением увеличения свободной активности АСЕ) в плаценте.
  - резкое возрастание КПЛМ АСЕ и GLU в плаценте.

2. Беременность на фоне экстрагенитальных заболеваний характеризовалась снижением сывороточного содержания АСЕ, резким снижением активности АСЕ на фоне повышения GLU в плацентарном ложе матки и плаценте.

- 1) при анемии и СДВ по гипотоническому типу выявлено снижение сывороточного содержания GLU;
- 2) при артериальной гипертензии — увеличение сывороточного содержания GLU.

3. Осложненная беременность в сочетании с экстрагенитальными заболеваниями характеризовалась повышением АСЕ и GLU в сыровотке крови; резким снижением АСЕ и GLU в плацентарном ложе матки.

Выявленные разнонаправленные изменения АСЕ и GLU в изучаемых группах свидетельствовали о том, что начальным звеном энзимного гомеостаза, участвующим в развитии тех или иных компенсаторных реакций, являются лизосомы клеток плацентарного ложа матки. По всей видимости, степень их протеолитической активности определяет не только глубину инвазии цитотрофобласта, но и полноту перестройки маточно-плацентарных артерий как в эндо-, так и в миометрии.

В основе развития функциональных изменений в плаценте на клеточном уровне лежит тканевая гипоксия, при этом нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, повышается ПОЛ. Продукты свободнорадикального окисления способствуют повышению проницаемости клеточных мембран, в том числе и

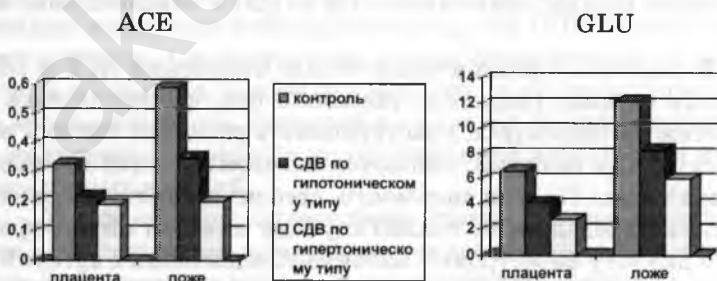
мембран лизосом. При изучении активности ферментов в плаценте при артериальной гипотензии выявили снижение сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, а при гипертензии — наоборот, повышение активности щелочной фосфатазы. В крови у беременных с сосудистыми дистониями наблюдали повышение активности кислой фосфатазы и снижение щелочной фосфатазы.

Метаболические процессы, происходящие в плаценте и плацентарном ложе матки, мы изучали на основании изменения активности ферментов лизосом, а именно *GLU* и *ACE*. Нами установлено, что в тканях плаценты и ложа активность лизосомальных ферментов снижена, наиболее значимое, статистически достоверное, снижение обоих ферментов выявлено при СДВ по гипертоническому типу (рис. 5.54).

Причем снижение активности было более выраженным в плацентарном ложе матки при СДВ по гипертоническому типу по обоим ферментам, а при гипотонической форме сосудистой дистонии — по ферменту *ACE*. Снижение активности ферментов было сопряжено с возрастанием проницаемости лизосомных мембран и в плаценте, и в плацентарном ложе матки.

Данный механизм, обеспечивающий повышение проницаемости мембран лизосом при снижении активности ферментов, по мнению автора, он свидетельствует о повреждении клеток, с другой стороны исследования утверждают, что увеличение КПЛМ может свидетельствовать об усилении апоптоза клеток.

На наш взгляд, в основе изменения активности ферментов лизосом лежит тканевая гипоксия в плаценте и ложе у беременных с сосудистыми дистониями.



- - значимые различия между основными и контрольными группами ( $p < 0,05$ )

**Рис. 5.54.** Общая активность лизосомальных ферментов в тканях плаценты и ложа, нмоль/мг



Интересен тот факт, что в большей степени снижение активности ферментов лизосом наблюдалось в ткани плацентарного ложа матки, так, при СДВ по гипертоническому типу активность энзимов в ложе была ниже в 2–3 раза по сравнению с контролем, а в плаценте только на 50–70%, вероятно, это свидетельствует о более значительных дистрофических изменений клеток ложа, по сравнению с плацентой.

Подтверждением нашего заключения является максимальное значение КПЛМ в ложе при СДВ по гипертоническому типу (70,0%). Согласно результатам исследования Фролова В.А. с соавт. (1995), повышение КПЛМ в тканях более 40% свидетельствует о начале деструктивных процессов. Таким образом, изменения активности энзимов в тканях при СДВ по гипертоническому типу свидетельствуют о большей степени метаболических нарушений в ложе по сравнению с плацентой.

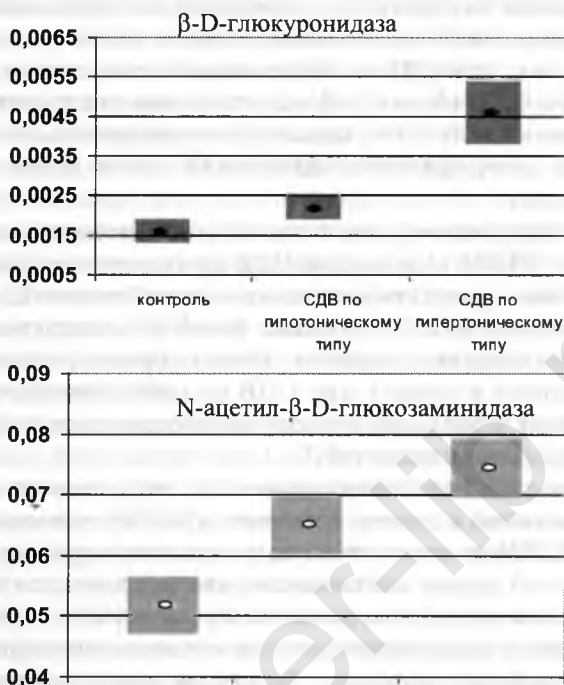
У беременных с СДВ по гипотоническому типу степень снижения активности энзимов в ложе и плаценте практически одинакова, и изменения КПЛМ не носят столь выраженного характера как при гипертонической форме заболевания, что является, по видимому, компенсаторным ответом на развитие гипоксических изменений в тканях. В плазме крови отмечалось повышение активности обоих ферментов, наиболее значимым было изменение активности при СДВ по гипертоническому типу, при этом GLU увеличилось более чем вдвое и в 1,5 раза ACE (рис. 5.55).

Вероятно, повышение активности лизосомальных ферментов в плазме крови является следствием повышения проницаемости мембран лизосом, в результате чего ферменты из органелл попадают в клетку, разрушая ее, и затем выходят в кровяное русло. Согласно исследованиям В.А. Фролова (1993), при артериальной гипотензии в крови повышается активность ACE, что подтверждает наши данные.

Считают, что любые сердечно-сосудистые заболевания у беременных, которые сопряжены с развитием гипоксии в организме, приводят к повышению в крови уровня кислых гидролаз, какими являются изучаемые нами ферменты.

Вероятно, большая степень повышения активности ферментов в плазме крови сопряжена с более значительными изменениями в плацентарном комплексе, так как наблюдается при СДВ по гипертоническому типу.

Уровень активности ферментов GLU и ACE в плазме крови ( $M \pm m$ ) при предшествующей артериальной гипертензии представлены следующим образом.



**Рис. 5.55.** Активность лизосомальных ферментов в плазме крови у обследованных женщин

При исследовании активности лизосомальных энзимов в плазме крови выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) активности GLU у пациенток с гипертензионным синдромом. Более выраженный рост ферментативной активности GLU был отмечен в группе с гестозами: в 3Д раза по отношению к контрольной группе и в 1,7 раза по отношению к группе с сочетанным гестозом. Уровень GLU в группе с артериальной гипертензией был в 1,6 раза выше по отношению к группе с сочетанным гестозом и в 2,9 раза по отношению к контрольной группе. Более выраженный рост ферментативной активности АСЕ был отмечен в группе с чистым гестозом (в 1,8 раза по отношению к группе с артериальной гипертензией и в 1,7 по отношению к контрольной группе), в то время как достоверных различий в других группах по отношению к контрольной выявлено не было.

Таким образом, изменение активности лизосомальных энзимов при гипертензионном синдроме характеризуется снижением проницаемости лизосомных мембран, что позволяет говорить о повышении их активности в плазме как о защитно-приспособитель-

ном механизме организма. Вероятно, повышение активности лизосомальных ферментов играет важную роль в патогенезе осложненной беременности, приводящих к повышению артериального давления. В связи с этим определение активности GLU и ACE может быть прогностическим маркером для оценки эффективности терапии различных видов гипертензионного синдрома.

Сопоставив результаты всех исследований, мы пришли к заключению о том, что морфологические изменения плацентарного комплекса тесным образом связаны с показателями маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, реологическими свойствами крови, изменением белков и активности энзимов.

Оказалось, что, с одной стороны, при СДВ по гипертензионному типу при наличии морфологических и гемодинамических нарушений в маточно-плацентарных артериях, с другой стороны при СДВ по гипотоническому типу в отсутствие этих нарушений, в обоих случаях изменяется гемореология.

Повышение вязкости крови имеет прямое отражение в морфологических изменениях плаценты в виде межворсинчатых кровоизлияний и тромбов, зон инфарктов. На синтез плацентарных белков, судя по выявленным корреляционным взаимосвязям, влияют как степень морфологических изменений в плаценте, так и состояние гемодинамики в ней.

По видимому, нарушение кровоснабжения плацентарной ткани приводит к снижению активности синцитиотрофобласта, который, в свою очередь, неадекватно синтезирует протеины. Активность ферментов лизосом, а также состояние мембран этих оргanelл зависит и от гемодинамики, и от вязкости крови и выражаются изменениями в плаценте.

На основании выявленных взаимосвязей изменений плацентарного комплекса у женщин с СДВ нами составлена схема патогенеза развития ПН. На рис. 5.56. отражены основные этапы и механизмы формирования ПН при нарушениях сосудистого тонуса. Между различными типами СДВ, проявляющимися сниженным или повышенным артериальным давлением, в патогенезе ПН имеются схожие и различные звенья.

СДВ по гипотоническому типу характеризуется замедлением поступления крови в межворсинчатое пространство, снижением объемного кровотока в нем, что приводит, во-первых, к нарушению реологии и гиперкоагуляции, во-вторых, к гипоксии из-за уменьшения газообмена. Это, в свою очередь, приводит к следующим морфологическим изменениям: кровоизлияниям и тромбам в межворсинчатом пространстве; незрелости ворсин; дефициту терми-



**Рис. 5.56. Патогенез развития ПН при СДВ**

нальных ворсин; снижению активности синцитио- и цитотрофобласта; и развитию компенсации на органном уровне в виде увеличения массы плаценты.

СДВ по гипертоническому типу приводит к нарушению второй и отчасти первой волн инвазии цитотрофобласта, по видимому, из-за вазоконстрикции. Отсутствие адекватной гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий приводит к сохранению в них эласто-мышечных элементов и возможности к вазоспазму. Вследствие этого происходит нарушение маточно-плацентарного кровотока, выражающееся в увеличении ПИ в СА, а затем и МА. Резкое сужение сосудов приводит к снижению притока крови в межворсинчатое пространство и далее развитие патогенеза едино с СДВ по гипотоническому типу. Однако из-за выраженных изменений в плацентарном ложе, которые отсутствовали при гипотонии, структурные изменения плаценты имеют более выраженный характер. Развивается патологическая незрелость ворсин, облитерационная ангиопатия, сужение капилляров терминальных ворсин, истинные и псевдоинфаркты и снижение активности синцитио и цитотрофобласта. Характер и выраженность структурных изменений в плацентах при СДВ отражается на ее функциональных возможностях, и проявляется нарушением белковообразовательной функции и снижением активности лизосомальных энзимов.

Таким образом, различные механизмы развития изменений в плаценте приводят к гемодинамическим изменениям, затем к реологическим и гипоксическим, что и объединяет разные формы СДВ. Однако все же степень плацентарной недостаточности и частота ее развития свидетельствует о том, что наиболее тяжелые изменения — морфологические — и функциональные наблюдаются при гипертоническом типе заболевания. Схема патогенеза развития ПН при СДВ по гипертоническому типу схожа с представлениями большинства исследователей и практически не вызывает противоречий, в то время как развитие ПН при СДВ по гипотоническому типу в литературе четко не обозначено, и имеющиеся представления очень противоречивы.

Таким образом, наше исследование показывает влияние СДВ на течение беременности, в первую очередь, на формирование плацентарного комплекса и открывает механизмы формирования его недостаточности, что является основной подоплекой развития ряда осложнений беременности.

Данное понимание проблемы, вероятно, позволит проводить раннюю и эффективную профилактику, диагностику, прогнозирование и лечение осложнений беременности при СДВ.

## Заключение

В огромном информационном массиве данных, посвященных акушерской патологии и экстрагенитальным заболеваниям, все труднее стало определять такие научно-практические направления, которые бы нацеливали нас на синтез уже полученной информации вокруг стратегических проблем репродукции человека. Первая такая попытка предпринята в настоящем руководстве и касается роли экстраэмбриональных и околоплодных структур в процессе нормальной и осложненной беременности. Только в последние годы с помощью усовершенствованных эхо-сканеров появилась возможность визуализировать такие экстраэмбриональные структуры как желточный мешок, экстраэмбриональный целом, амниотическую полость, эхо-структуру ранней плаценты и окружающего эндометрия. Предпринимаются первые шаги в оценке их роли при ранних потерях беременности.

Отдельные экстраэмбриональные структуры функционируют лишь короткое время (целом, желточный мешок), причем их роль определена в самых общих чертах. Другие, напротив, последовательно наращивают свои многообразные функции, например, ранняя плацента, которая сразу начинает синтезировать хорианический гонадотропин человека и многочисленные плацентарные белки, которые диффундируют в полости, окружающие эмбрион, и в кровотоки матери, обеспечивая гестационную перестройку ее организма. Кроме того, из якорных ворсин плаценты берет начало первая волна цитотрофобластической инвазии, осуществляющая перестройку бывших спиральных артерий эндометрия в специализированные маточно-плацентарные артерии. Через них постоянно увеличивающийся приток артериальной материнской крови поступает в межворсинчатое пространство и обеспечивает гемохориальный тип питания эмбриона и плода.

О развитии экстраэмбриональных и околоплодных структур во втором триместре известно очень мало. По мере роста хориального мешка и амниотической полости они сближаются с париетальным эндометрием и к 17–20-й неделям формируют плодные оболочки. Детали этого процесса неизвестны. На удивление мало мы знаем и о второй волне цитотрофобластической инвазии, обозначен лишь примерный ее временный интервал (16–18-е недели). Как происходит рост плаценты в периферических участках, в частности, формирование новых маточно-плацентарных артерий? Между тем, именно увеличение количества маточно-плацентарных артерий определяет развитие плода во втором и третьем триместрах. До

сих пор нет объяснения, почему максимальный объем околоплодных вод регистрируется в конце II триместра и отчего он в дальнейшем снижается.

Казалось бы, при огромном массиве клинико-морфологической информации о третьем триместре еще не расшифрованы начальные механизмы (триггеры) родовой деятельности и роль в этом процессе плацентарных факторов, физиологического разрыва плодных оболочек, то есть тех околоплодных структур, которые вместе с сокращениями матки непосредственно принимают участие в родовом акте.

Если нет объективной картины важнеших процессов развивающихся в экстраэмбриональных и околоплодных структурах при физиологической беременности, то становятся очевидными трудности, с которыми сталкивается акушер и патолог при изучении патогенеза ранних нарушений беременности, особенно в первом и втором ее триместрах. Мы специально завершим нашу работу перечнем нерешенных проблем акушерства, поскольку надеемся, что это послужит стимулом для новых исследователей, которых заинтересуют экстраэмбриональные и околоплодные структуры до такой степени, что они изберут их объектами дальнейших плодотворных изысканий.

# УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Абрамов В.В. Взаимодействие нервной и иммунной систем. - Новосибирск: Наука, 1988.
2. Аванесов А.М., Омельчук Н.Н., Пасечник А.В. Нарушения обмена электролитов при аллергии, как возможная основа развития сосудистой дистонии // Материалы симпозиума «Артериальные гипертензии: патогенез, патогенетическая терапия, поражение органов». - М. - 1997. - С.1.
3. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. - М: Издательский дом Видар-М. - 2000.-112 с.
4. Агеенко А.И. Лицо рака. - М.: Медицина, 1994.
5. Айламазян Э.К. Акушерство. Учебник для студентов медицинских институтов. // СПб.: «Специальная литература», 1997. - С.232-237.
6. Алексанян Э.М. Клинико-анатомическая классификация аномалий пулопины // Журнал экспериментальной и клинической медицины (АН Армянской ССР) - 1970. - Т.10. - №.6. - С.80-83.
7. Ананьева В.В. Роль биологически активных продуктов плацентарного происхождения в механизмах родовой деятельности Автореф. дис.... канд. мед.наук. - СПб. - 2000. - 24 с.
8. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. - Новосибирск - 1997. - 505 с.
9. Анастасьева В.Г. Синдром задержки внутриутробного развития плода // Руководство для врачей и студентов медицинских ВУЗов / Под ред. проф. Н.В. Анастасьевой. - Новосибирск. - 1996. - 162 с.
10. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие. - СПб.: «Нордмед - Издат», 2000. - 32с.
11. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Сальников Л.В. Особенности адаптационного процесса вегетативной нервной системы у беременных с синдромом вегетативной дистонии // Вестник Росс. ассоц. акушеров - гинекологов. - 1998. - № 4. - С.20-24.
12. Бергман А.С. Сосудистая дистония и беременность. - Рига: «Зинатне», 1983.- 182с.
13. Болтовская М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток - продуцентов в репродукции человека: Автореф...дис. докт. биол. наук.- М., 2001. - 41с.
14. Болтовская М.Н., Зарайский Е.И., Фукс В.Б. и др. Гистохимическое и клинике - диагностическое изучение плацентарного-микроглобулина с помощью моноклональных антител //БЭБИМ. - 1991. - №10. - С.397-400.
15. Болтовская М.Н., Маршицкая М.И., Степанова И.И. и др. Уровень трофобластического бета-глобулина (ТБГ) в микроокружении эмбриона человека в I триместре беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва. - 2002. - С.71-74.
16. Борец В.М., Гапонова - Кишкович В.П. Нейроциркуляторная дистония // Здравоохранение Белоруссии. - 1985. -№11. - С.61-62.
17. Брусиловский А.И. Жизнь до рождения. - М.: Знание, 1991. - 223с.



18. Вихляева Е.М., Асымбекова Г.У., Андреев К.П. и др. Российский опыт профилактического применения малых доз аспирина у беременных группы риска развития перинатальной патологии // Вести. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997. - №2. - С.85-88.
19. Волощук И.Н. Патология спиральных артерий матки и ее значение в патогенезе нарушений маточно-плацентарного кровотока // Вести. АМН СССР. - № 5. - С. 22-26. - 1991.
20. Габелова К.А., Арутюнян А.В., Зубжицкая Л.Б. и др. Фиксированные иммунные комплексы и NO синтетазная активность плаценты при гестозе // Вестник Росс. ассоц. акушеров и гинекологов. - 2000. - №1. - С.22-24.
21. Гавриков В.И. Ведение беременности и абдоминальное родоразрешение в условиях гипербарической оксигенации беременных с высоким риском развития акушерской и перинатальной патологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва. - 1999. - 25 с.
22. Гагаев Ч.Г., Калмыкова Н.В., Отарян К.К., Радзинский В.Е. Динамика роста диаметра пуповины и ее сосудов при беременности // Сборник тезисов Международной конференции по ультразвуковой диагностике, приуроченной к десятилетию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ, Ультразвуковая и функциональная диагностика, - 2002. - №2. - С.150-151/
23. Гайструк А.Н. Фето-плацентарная система у беременных с артериальной гипотензией: Дис.... докт. мед. наук. - Винница, 1977. - 342 с.
24. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину. - М.: Медицина, 1978. - 269с.
25. Генералов С.И., Мареева Т.Е. Перекисное окисление липидов и активность энзимов лизосом у беременных с пороками сердца // Акушерство и гинекология. - 1990. - №9. - С.22-24.
26. Генералов С.И. Прогнозирование, диагностика и лечение нарушений в системе мать - плацента - плод при заболеваниях сердечно - сосудистой системы: Дис.... докт. мед. наук. - Донецк, 1990. - 333с.
27. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вести. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. - 2000. - №1. - С.44-49.
28. Гипертензивные нарушения при беременности // Доклад исследовательской группы ВОЗ, пер. с англ. М., 1989. - 121с.
29. Голубев В.А. К вопросу о влиянии патологии пуповины на плод // Тр. Крымского медицинского ин-та, 1973. - Т.49. - С.80-83.
30. Гребенкин Б.Е. Катепсин G в комплексной оценке тяжести гестоза: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Пермь. - 1999. - 16с.
31. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. и др. Роль плацентарных белков в поддержании физиологических функций при нормально и патологически протекающей беременности // Вестн. новых мед. технологий. - 1999. - вып.6, № 2. - С.91-95.
32. Данилов С.А. Комплексная ультразвуковая оценка состояния неродившегося ребенка во второй половине беременности. Новые технологии охраны здоровья семьи. // Сб. науч. тр., посвящ. 65-летию со дня рождения основателя ин-та В.Н. Городкова. - Иваново. - 1997. - С.208-213.
33. Демченко Е.Ю. Течение и исход беременности, состояние центральной и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у женщин с гипертензивными нарушениями: Дис.... канд. мед. наук. - М., 1996. - 177с.
34. Долина Г.И., Абрамов С.Л., Соболева Т.М. Особенности состояния микроциркуляции в коже у больных гипертонической болезнью // Материалы

- симпозиума «Артериальные гипертензии: патогенез, патогенетическая терапия, поражение органов». - М. - 1997. - С.22.
35. Донцов В.И. Лимфоцитарная регуляция клеточной и пролиферации: альтернатива теории противоопухолевого контроля // Иммунология. —1989. - №8. -С.94-96.
36. Дудка С.В. Диагностика и лечение недостаточности маточно-плацентарного кровообращения при артериальной гипертензии у матери: Дис....канд. мед. наук. - Киев, 1990. - 187с.
37. Дурдыева О.М. Профилактика осложненного течения беременности и родов у женщин с сосудистыми дистониями в условиях аридной зоны Туркменской ССР: Дис....канд. мед. наук. - Ашхабад, 1990. - 194с.
38. Духина Т.А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дисс...канд. мед. наук. - М. - 2001.: - 24с.
39. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. - М.: «Медицина», 1994. - 302с.
40. Елисеев О.М. Артериальная гипотония у беременных //Терапевтический архив. - 1992. - №10. - С.66-69.
41. Ельмов В.А. Морфофункциональная характеристика терминальных ворсин плаценты при нормальной беременности и осложненной артериальной гипертензией: Дис....канд. мед. наук. - Новосибирск, 1985. - 232с.
42. Ерохина А.А. Лизосомальные ферменты в патогенезе послеродового эндометрита: Автореф. дисс...канд. мед. наук. - Рязань. - 1996. - 20с.
43. Задорожная Е.В. Материнско - плодовые взаимоотношения и коррекция их нарушений у беременных с артериальной гипо- и гипертензией: Дис....докт. мед. наук. - Одесса, 1990. - 349с.
44. Иванов Н.Л. Роль плаценты и плацентарного ложа матки в генезе недонашивания беременности: Автореф. дис...канд. мед. наук. - Москва, 2002.-21с.
45. Иванчук И.И. Роль апоптотической гибели лейкоцитов периферической крови в процессах мутагенеза и канцерогенеза: Автореф...канд. мед. наук. - Томск. - 1999.-21с.
46. Иорданова П.К. Артериальная гипотензия - фактор риска развития перинатальных осложнений //Материалы II Российского форума «мать и дитя». - М., 2000. - С.48-50.
47. Калашникова Е.П., Федорова М.В. Недостаточность плаценты // Акуш. и гинек. - 1979.-№8. - С.57-59.
48. Калмыкова З.Л. Особенности гемодинамического обеспечения и формирования синдрома вегетативной дистонии у беременных: Дис....канд. мед. наук. - Ростов - на - Дону, 1999. - 177с.
49. Калмыкова З.Л., Баташева Т.Л., Сысоева А.Ф., Гимбут В.С. К вопросу о природе угрожающего прерывания беременности при вегето-сосудистой дистонии //Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы перинатологии». - Екатеринбург, 1996. - С.84-85.
50. Калюжина Л.С. Роль плацентарных белков в генезе позднего гестоза у беременных с эссенциальной артериальной гипотензией //Материала II Российского форума «Мать и дитя». - М. - 2000. - С.55-57.
51. Калюжина Л.С., Маршитская М.И., Назимова С.В., Сидорова И.С. Значение определения трофобластспецифического Рi - гликопротеина у беременных с эссенциальной артериальной гипотонией // Вестник новых медицинских технологий. - 1999. - Т.VI. - №2. - С.80-83.

52. Ким А. Лизосомальная активность экстраэмбриональных образований при нормальной и осложненной беременности: Автореф...дис. канд. мед. наук.- М.-2002.-23с.
53. Клейн В.А. Состояние фетоплацентарной системы у беременных с артериальной гипотонией: Дис....канд. мед. наук. - М., 1988. - 152с. 27.
54. Ковшарь Е.Ф., Соляник-Шилейко В.А., Назаренко Л.З., Телющенко Е.Д. Дифференцированный подход к антенатальной охране плода беременных с нейро-циркуляторной дистонией //Материалы научно-практической конференции «Антенатальная охрана плода и пути снижения перинатальной смертности». - Киев. - 1989. - С.67-70.
55. Козина О.В. Влияние нейроциркуляторной дистонии на течение беременности и исход родов //Гинекология. - 2001. - Том 3. - №2. - С.61-62.
56. Козлов В.И., Буркин И.И., Терман О.А. Нарушения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью //Материалы симпозиума «Артериальные гипертензии: патогенез, патогенетическая терапия, поражение органов». - М. - 1997. - С.40.
57. Кокашвили Х.Б. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности: Автореф. дис... канд.мед. наук. - Москва. - 2002. - 26с.
58. Кондратьева Е.Н. Патогенез, диагностика и профилактика осложненного течения беременности и родов при патологии околоплодной среды: Автореф. дис....докт.мед.наук. - Москва. - 1999. -36с.
59. Кравчук Н.В. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики при задержке внутриутробного развития плода // Автореф.дис... канд. мед. наук. - Иркутск. - 2000. - 23 с.
60. Краснопольская К.Д., Миренбург Т.В., Аронович Е.Л. и др. Программа профилактики наследственных лизосомальных болезней в СССР //Вести. Рос. Академии мед. наук. - 1992. - №4. - С.20-24.
61. Крючкова Л.А. Гипертензия и нейроциркуляторная дистония. - Волгоград: «Учитель», 1999. - 76с.
62. Кузьминых Т.У., Арутюнян А.В., Прокопенко В.М. Новые подходы к лечению женщин с угрозой преждевременного прерывания беременности // Вести. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997. - № 3.-С. 49-51.
63. Кулавский В. А., Багашова Н. Х., Хайруллина Ф. Л., Макулова Р. А., Мухамадиева М. В. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности // Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы перинатологии».- Екатеринбург. - 1996. - С. 103-104.
64. Кулаков В.И., Ходова С.И., Мурашко Л.Е. Плацентарные белки в диагностике и оценке эффективности иммуноцитотерапии у беременных с гестозом //Акушерство и гинекология. - 1999. - №3 - С. 16 – 19.
65. Лавер Б.И. Особенности клеточной регуляции гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис канд. мед. наук. - М., 1999. - 20с.
66. Лебедзевич Ю.С., Антонов В.Г., Рогачев М.В. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН. - 1997. - С.117-126.
67. Лебедзевич Ю.С., Байбуз Д., Сливкин А. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине. - СПб. - 1997.-С.70-72.

68. Литвинова С.В. Некоторые эпидемиологические аспекты курения женщин во время беременности // Проблемы городского здравоохранения. - СПб. - 2000. - №5. - с. 103-104.
69. Льюин Б. Гены. - М.: Наука, 1987.
70. Макацария А.Д. Тромбофилия и беременность // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1994. - №1. - С.76-85
71. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. - М.: РУССО, 2000. - 343с.
72. Маккавеева М.Ю. Аномалии пупочного канатика в связи с пороками развития плода „ Акушерство и гинекология. - 1966. - №2. - С.24-27.
73. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. - М.: «Медицина», 1985. - 192с.
74. Максимова О.Г. Состояние фетоплацентарной системы у беременных с гипертонической болезнью и сочетанным гестозом: Автореф...дис. канд. мед. наук.-Иркутск, 2000. - 21с.
75. Мамедалиева Н.М., Ищенко В.М., Фурсова З.К. и др. Особенности ферментативной активности лейкоцитов у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. //Акуш. и гинек. - 1991. - №12. - С. 15-18.
76. Мамедалиева Н.М., Калафати Т.И., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Значение определения ТБГ для ранней диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с привычным невынашиванием //Акушерство и гинекология. -1991.-№11.- С.21-24.
77. Манухин И.Б., Рыжков В.В., Федосова Г.Н. Профилактика репродуктивных потерь. - Ставрополь: «Ставрополье» - 1999. - 239с.
78. Марачев А.А. Динамика эритропоза при беременности в норме и патологии в различных экологических условиях: Автореф. дис.. .канд. мед.наук. - Москва. - 1998. - 28с.
79. Маянская Н.Н., Панин Л.Е., Николаев Ю.А., Маянская С.Д. Некоторые механизмы вовлечения лизосом в процессы тканевого повреждения // Вопросы мед. Химии.-1990.-том 36, №6.-С.5-8.
80. Медведев М.В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностики // М.: Видар. - 1996. - Т. 11. - С.256-279.
81. Медведев М.В., Курьяк Ф., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. - М.: Реальное время. - 1999. - С.29-62.
82. Мешков А.П. Функциональные (неврогенные) болезни сердца. - Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1999. - 208с.
83. Милованов А.П., Сидорова И.С., Трущина О.И., Кадыров М. Морфофункциональные нарушения маточно-плацентарного кровотока при множественных миомах матки. // Архив патологии. - 1998. - № 5. - С. 23-29
84. Милованов А. П., Никонова Е. В., Кадыров М., Рогова Е. В. Функциональная морфология плацентарного ложа матки. // Арх. Патологии. - 1995.-том 57, №2.-С. 81-85.
85. Милованов А. П., Шатилова И. Г., Кадыров М. Гистофизиология плацентарно-маточной области // Вести. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997. - №2. - С.38-44.
86. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод // М. Медицина, 1999.-447с.

87. Милованов А.П. Функциональная морфология и механизмы регуляции маточно- плацентарного кровообращения // Вести. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997.-№ 3. - С. 109-113.
88. Милованов А.П., Ляшко Е.С. Структурные основы белковосинтезирующей функции плаценты и децидуальной оболочки матки //Вестник Российской ассоциации акушеров - гинекологов. - 1999. -№4.-С.33-37.
89. Милованов А.П., Мустафа М.М., Серебряков С.Н. Микроокружение эмбриона человека // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва. - 2002. - С.50-54.
90. Миренбург Т.В. Краснопольская К.Д., Гаргаун С.С., Чебатарев А.Н. Исследование экспрессии лизосомальных ферментов при беременности // Вопросы медицинской химии. - 1995.- том 41, №1 -С. 39-41.
91. Михеенко Г.А. Сократительная способность миокарда беременных с артериальной гипотонией, ее влияние на функциональное состояние плода//Акушерство и гинекология. - 1991. - № 1. - С. 18-21.
92. Михеенко Г.А. Особенности кровообращения в системе мать - плацента - плод при артериальной гипотензии //Акушерство и гинекология. - 1999. -№5.- С.28-31. -
93. Михеенко Г.А., Радионченко А.А., Михайлов В.Д. Оценка центральной гемодинамики плода у беременных с артериальной гипотонией //Вопросы охраны материнства и детства. - 1990. - Том 35. - №4. - С.39-41.
94. Мишина И.Е. Комплексная оценка гемодинамики, вегетативных нарушений, личностных особенностей у беременных с гипертонической болезнью и нейроциркуляторной дистонией и возможности их немедленного лечения: Автореф...дис. канд. мед. наук.- Иваново, 1998. -24с.
95. Мороз В.В., Крылов Н.Л. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушино, ОНТИ ПНЦ РАН. - 1999.- С.25-32.
96. Нагорная В.Ф. Овуляция и протеолитические ферменты // Акуш. и гинек. 1990. - №4. - С.13-17.
97. Наумов В.А., Образцова Е.Е., Савилов П.Н. Состояние фетоплацентарного кровотока после гипербарической кислородной терапии у беременных женщин с поздним гестозом. // Бюл. Гипербар. Биологии и медицины. - 1996. - 4. - N 1-4. - С. 58-63.
98. Нефедова Н.Г. Изменение концентрации биометаллов в плазме крови в патогенезе невынашивания беременности: Автореф... дис. канд. мед. наук.- Новосибирск. - 1999. - 16с.
99. Нурмурадова З.К. Особенности возникновения и развития гипотрофии плода у женщин с акушерской и экстрагенитальной патологией в климате - географической зоне Туркменистана: Автореф...дис. канд. мед. наук.-СПб. - 1991. -24с.
100. Охашкин М.Б., Слепцов А.Р., Белов Н.И. и др. Прогноз позднего гестоза и задержки роста плода по данным доплерометрии // Ультразвук, диагностика в акуш., гинек. и педиатрии. - 1993. - №1. - С.44-46.
101. Павлова О.В. Задержка внутриутробного развития: особенности структурно-функциональной организации клеточных мембран. Пути коррекции: Автореф. дисс. ... канд.мед. наук. - Красноярск, 1997. - 20с.
102. Побединский Н.М., Волощук И.Н., Ляшко Е.С., Ковганко П.А., Черемных А.Ю. Изучение кровотока в спиральных артериях центральной и периферической областей плацентарного ложа в III триместре нормально

- протекающей беременности // Вести. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. - 2000. - №1. - С. 15-17.
103. Побединский Н.М., Сонич М.Г., Ляшко Е.С. и др. Исследование плацентарных белков во второй половине беременности у женщин с гиперандрогемией // Вести. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997.-№2.- С.15-19.
104. Побединский Н.М., Сулейманова Н.С., Ляшко Е.С. и др. Исследование плацентарных белков в III триместре беременности у женщин с хронической внутриутробной гипоксией плода // Акуш. и гинек. — 1999. -№4.-С.15-19.
105. Погасий С.Б. Состояние фето-плацентарного комплекса у беременных с артериальной гипотонией: Автореф...дис. канд. мед. наук. - Харьков, 1990. - 19с.
106. Погорелова Т.Н., Длужевская Т.С. Структурное и функциональное состояние мембран плаценты при фетоплацентарной недостаточности / Актуальные проблемы перинатологии. -М.: Медицина, 1983.-С.238.
107. Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Длужевская Т.С. Крукиер И.И. Особенности внутриклеточной регуляции метаболизма плаценты при плацентарной недостаточности // Вести. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.- 1998. - №3. - С.19-21.
108. Подольский В.В. Профилактика осложнений беременности и родов при нейрциркуляторной астении // Харьковский медицинский журнал. - 1997 - №2. - С.25-27.
109. Полетаев А.Б., Вабищева Н.К. Состояние системы естественного аутоиммунитета у жнщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода // Вести. Росс. Ассоц. Акуш. Гинекол. -1997. -№4.- С. 1-4.
110. Полетаев А.Б., Вабищева Н.К., Морозов С.Г. Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-системы ELI-P для прогноза развития и плода и рождения здорового либо аномального ребенка / Российский патент №2107913 от 27 марта 1998г.
111. Потапов В.Н. Активность лизосомальной кислой фосфатазы в гомогенате ворсин хориона // Актуальные проблемы теоретической я клинической медицины. - Новосибирск.- 1989. - С. 113-114.
112. Программированная клеточная гибель, под редакцией Новикова В.С. - СПб.: Наука, 1996.-276с.
113. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией. - Новосибирск: «Наука», 2000. - 262с.
114. Протопопова Н.В. Роль изменений метаболизма и гемодинамики в патогенезе осложнений беременности при артериальной гипертензии: Дис....докт. мед. наук. - Иркутск, 1999. - 398с.
115. Радзинский В.Е. Материнская смертность в современном мире // Вести. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997. - №3. - С. 119-122.
116. Радзинский В.Е. Особенности развития плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии. // Автореф. дисс... докт. мед. наук.-Ленинград. - 1985. - 40с.
117. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. - М.: «Издательство РУДН», 2001. - 273с.
118. Радионченко А.А., Михеенко Г.А. Профилактика гипотрофии плода при артериальной гипотонии у матери // Вопросы охраны материнства и детства. - 1988. - №10. - С.41-43.

119. Радионченко А.А., Михеенко Г.А. Профилактика гипотрофии плода при артериальной гипотонии у матери // Вопросы охраны материнства и детства. - 1988. - №10. - С.41-43.
120. Раков В.Г. Фетоплацентарный комплекс и его нарушения у женщин с гипертонической болезнью и нейроциркуляторной дистонией: Дис....канд. мед. наук. - Горький, 1988. - 188с.
121. Ракуть В.С. Артериальная гипотония у беременных и рожениц. - Минск: «Беларусь», 1981. - С.110.
122. Ракуть В.С. Артериальная гипотония у беременных и рожениц. - Минск: «Беларусь», 1981. - 110с.
123. Рзакулиева Л.М. Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки (патогенез, диагностика, лечение): Дис.... канд. мед. наук. - Баку, 1991.
124. Розенфельд А. Другое мнение /пер. с англ. - М.: «Медицина», 1993
125. Розенфельд Б.Е. Роль доплерометрии в оценке состояния плода во время беременности. // Ультразвук, диагностика. - 1995. - № 3. - С. 21- 28.
126. Рябцев К.М. Гипербарическая оксигенация в комплексе профилактики и лечения ранней плацентарной недостаточности: Автореф.дис.... канд. мед. наук. - Москва. - 2002. - 26с.
127. Савельева Г.М., Федорова М.В., Дживелегова Г.Д. и др. Плацентарная недостаточность (клиника, диагностика, профилактика, лечение) // Методические рекомендации. МЗ СССР; Главное управление лечебно-профилактической помощи детям и матерям. - М., 1987. - 24с.
128. Савельева Г.М., Фёдорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. // М.: Медицина. - 1991.
129. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Современные подходы к оценке развития плодного яйца в I триместре беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва. -2002.-С.7-15.
130. Салиев Ш.С. Влияние некоторых видов патологии пуповины на мертворождаемость //Сб. Трудов Бюро Главн. суд.-мед. эксперт Таджикской ССР, Сталинабад, -1958. - №.6. - С.219-227.
131. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Автореф.дис....докт. мед. наук. - Саратов. - 1998.
132. Салов И.А., Перепелица С.Е., Перепелица В.Я. Прогностическая ценность ультразвукового доплеровского исследования маточного кровотока в первом триместре беременности. // Инструментальные методы исследования во врачебной практике (сб. научных работ). -Саратов.-1996.-С. 160.
133. Сальцева М.Т., Аминева Н.В., Боровков Н.Н. и др. Коррекция гемореологических нарушений у больных артериальной гипертонией // Материалы симпозиума «Артериальные гипертензии: патогенез, патогенетическая терапия, поражение органов». — М. — 1997. — С.71.
134. Сарapultцев П.А., Баладина Е.А., Сарapultцева Л.А. Принципиальные основы объективизации диагноза НЦД по кардиальному типу // Екатеринбург. - 1992. - С.34-78.
135. Серов В.П., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. - М.: МИА, 1997. - 440с.
136. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование предгравидарной терапии женщин // Акуш. и гинек. - 2001. - №1. - С.19-23.
137. Сиддикова О.О., Нишанова Д.Ф., Насырова Ф.Д. Некоторые клинические аспекты неразвивающейся беременности в ранние сроки // Материалы I

- Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва. - 2002.- С.319-322.
138. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты // М.: «Знание-М». - 2000. - 127с.
139. Сидорова И.С., Макаров И.О., Кузнецов М.И. и др. Определение фетоплацентарной недостаточности при позднем гестозе и тактика ведения беременных. // Росс. вестник, перинатологии и педиатрии. - 1997. -вып.42. - №5.- С.16-23.
140. Сидорова И.С., Калюжина Л.С. Профилактика гестоза антиагрегантами и антикоагулянтами у беременных с артериальной гипотензией // Акушерство и гинекология. -1998.-№5.-С.55-59.
141. Симпсон Дж. Д., Голбус М.С., Мартин Е.О. Генетика в акушерстве и гинекологии. - М.: Медицина, 1985.
142. Сорокина С.З., Воскресенский С.Л., Искрицкий А.М. Оценка состояния плода методом доплерометрии. // Здоровоохранение. - Минск. - 1997. - №2.-С. 51-52.
143. Сохова З.М., Артемьев В.Е., Старцева Н.М. Проблема апоптоза и процессов его регуляции в формировании акушерской патологии // Вестник Российского университета дружбы народов. - 2002. - №1. - С.242-249.
144. Стрижаков А.И., Давыдова А.И., Белоцерковская Л.Д. Декомпенсированная форма плацентарной недостаточности // Избранные лекции по акушерству и гинекологии. - М. Медицина. - 1998.-С.115-128.
145. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. - М: Медицина. - 1990. - 239с.
146. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Меликова Н.Л. и др. Дифференцированный подход к профилактике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Акуш. и гинек. - 2000. - №3. - С.14-17.
147. Стрижаков А.И., Бунин А.Т., Медведев М.В., Агеева М.И., Милованов А.П., Кадыров М.К., Волощук И.Н. Сравнительный анализ доплерометрии и морфологического исследования плаценты и спиральных артерий в оценке гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод. // Акуш. и гинек. - 1991. - № 3. - С. 24-31.
148. Супруга О.М. Гипертензивные состояния у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование: Дис....докт. мед. наук. - М., 1997. - 328с.
149. Сысоев Д.А. Артериальной гипотензия - беременность и роды: Дис.... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1999. - 166с.
150. Сысоев Д.А., Воронова С.И., Вяткин С.В. Акушерское значение вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу // Материалы II Российского форума «Мать и дитя». - М. - 2000. - С145-146.
151. Сяткин С.П. Моделированный метод определения белка в пробах с повышенным содержанием липо- и гликопротеидов //Вопр. мед. химии. - 1981.-№1.-С.136-138.
152. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. - М.: Мир, 1989.
153. Титченко Л.И., Власова Е.Е., Чечнева М.А. Значение комплексного доплерометрического маточно-плодово-плацентарного кровообращения в оценке состояния внутриутробного плода // Вести. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. - 2000. - № 1. - С. 18 -21.



154. Титченко Л.И. Диагностическое значение комплексного доплерометрического исследования плодово-плацентарного кровообращения у беременных с гипертензивным синдромом // Вестник Российской ассоциации акушеров - гинекологов. - 1995. - №4. - С.9-14.
155. Титченко Л.И., Пырсыкова Ж.Ю. Ультразвуковая диагностика патологии пуповины // Вестн. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. - 2000. - №2. - С.24-29.
156. Тупикина Н.В. Суточный мониторинг артериального давления: перспективы и возможности в клинике невынашивания беременности: Дис...канд. мед. наук. - М., 2000. - 125с.
157. Тутелян В.А., Васильев А.В. Лизосомы в деятельности клетки, физиология и патология // Вестник Академии медицинских наук СССР. - 1990. - №2. - С.14-21.
158. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. - М.: «Медицина», 1986. - 253с.
159. Федорова М.В., Краснополский В.И., Лягинская А.М. (Ред.) Репродуктивное здоровье женщины в регионах с радиоактивным загрязнением. - М.: Медицина, 1997.
160. Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А., Билибин Д.П. Типовые реакции поврежденного сердца. М., Издательство Российской Академии наук, 1995. - С. 332.
161. Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А., Билибин Д.П. Типовые реакции поврежденного сердца. М, Издательство Российской Академии наук, 1995.-332с.
162. Фролов В.А., Шкирманте Б.К. Защитный лизосомальный саморегуляторный механизм и его нарушение при дифтерийной интоксикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -1990.-№5.-С.34-36.
163. Ходжаева З.С. Морфофункциональное состояние фетоплацентарной системы при синдроме задержки роста плода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва. - 1985.
164. Шалина Р.И. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и терапии ОПГ-гестозов: Автореф. дис....д-ра.мед.наук.- Москва.- 1995.
165. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. - М: «Триада - X», 1999. - 816с.
166. Яковцева А.Ф. Гистохимия ферментов плаценты в норме и при антенатальной гибели плода // Архив патологии. - 1973. - Том 35, №5.-С.53-59.
167. Abramovich DR, Page KR, Jandial L: Bulk flows through human fetal membranes. *Gynecol Invest* 7:157, 1976
168. Abramovich DR: Fetal factors influencing the volume and composition of liquor amnii. *Br J Obstet Gynecol* 77:865, 1970
169. Adamson TM, Boyd RDH, Platt HS, Strang LB: Composition of alveolar liquid in the foetal lamb. *J Physiol* 204:159, 1969
170. Airaksinen K.E., Kirkinen P., Takkunen J.T. Autonomic nervous dysfunction in severe preeclampsia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 1985. - Vol.19. - №5. - P.269-276.
171. Anderson D.F, Faber J.J, Parks C.M. Extraplacentar transfer of waters in the sheep. *Journ. Physiol.* - 1988. - Vol.406. P.75.
172. Apak R.A., Anlar B., Atilla P., Cakar N. Transient intrauterine hypotension: effect on newborn rat brain // *Pediatr. Res.* - 2000. - Vol.49. - №1. - P.45-49.

173. Arfman R.C., Loegering D.J., Smith J.J. Changes in plasma levels lysosomal and non lysosomal enzymes during hemorrhagic hypotension // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1975. - Vol.149. - №4. - P1029-1031.
174. Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality in infants and young children // Eur. J. Clin. Nutr. - 1998. - V. 52. - № 1. - P. S34-S41.
175. Azmitia E.G., Dolan K., Whitaker-Azmitia P.M. S1 OOb but not NGF, EOF, insulin or calmodulin is a serotonergic growth factor // Brain Res. - 1990. - Vol. 516, №2. - P.354-356.
176. Baichwal R.R., Devries G.H. A mitogen for Schwann cells is derived from myelin basic protein // B. Biochem. Biophys Res. Commun. - 1989. - Vol. 164, №2. - P.883-888.
177. Barson A.J., Donnai P., Ferguson A. et al. Haemangioma of the cord: Further of raised maternal serum and liquor alpha-fetoprotein // Br. Med. Journ. - 1980, 281:1252.
178. Benirschke K., Dodds J. P. Angiomyxoma of the umbilical cord with atrophy of an umbilical artery // Obstet. Gynecol., 1967, 30:99.
179. Benirschke K., Driscoll S.G. The Pathology of the Human Placenta // New York: Springer-Verlag, 1974.
180. Benirschke K., Kaufman P. Pathology of the human placenta. New York: Springer-Verlag, 1990.
181. Berg T.G., Rayburn W.F. Umbilical cord length and acid-base balance at delivery // Journ. Reprod. Med. - 1995. - Vol.40. - №1. - P.9-12.
182. Bjoro K. Jr. Vascular anomalies of the umbilical cord. I. Obstetric implications // Early Hum. Dev. - 1983, 8:119.
183. Bjoro K., Jr. Vascular anomalies of the umbilical cord. II. Perinatal and pediatric implications // Early Hum. Dev., 1983, 8:279.
184. Bottoms SF, Welch RA, Zador IE et al: Limitations of using maximum vertical pocket and other sonographic evaluations of amniotic fluid volume to predict fetal growth: technical or physiologic? // Amer. Journ. Obstet Gynecol - 1986 - Vol.155. - P.154,
185. Brace R.A., Wolf E.J. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy // Amer. Journ. Obstet .Gynecol. -1989. - Vol.161. - P.382.
186. Bradley RM, Mistretta CM: Swallowing in fetal sheep. Science 179:1016, 1973
187. Browne F.J. On the abnormalities of the umbilical cord which may cause antenatal death // Journ. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp. -1925. - Vol.32. - P.17-48.
188. Bruner JP, Reed GW, Sarno AP et al: Intraobserver and interobserver variability of the amniotic fluid index. Am J Obstet Gynecol 168:1309, 1993.
189. Buettner H. H., Goecke H. Kavernooses Haemangiom der Nabelschnur // Zentrabl. Gynakol., 1975, 97:439.
190. Canning JF, Boyd RDH: Mineral and water exchange between mother and fetus. p. 481. In Beard RW, Nathanielsz PW (eds): Fetal Physiology and Medicine. Marcel Dekker, New York, 1984
191. Carlson DE, Platt LD, Medearis AL et al: Quantifiable polyhydramnios: diagnosis and management. Obstet Gynecol 75:989, 1990.
192. Castro R, Ervin MG, Ross MG et al: Ovine fetal lung fluid response to atrial natriuretic factor. Am J Obstet Gynecol 161:1337, 1989
193. Chamberlain P, Manning F, Morrison I et al: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 150:250, 1984

194. Chen L., Yao Y., Yang M. The study on correlation of c-myc expression with vascular smooth muscle cell proliferation in uterine spiral arteries of pregnancy induced hypertension // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* - 2000. - Vol.35. - №3. - P. 142-144.
195. Clausen I. Umbilical cord anomalies and antenatal fetal deaths // *Obstet. Gynec. Survey* - 1989. - Vol.44. - №12. - P.841-845.
196. Damato N, Filly RA, Goldstein RB et al: Frequency of fetal anomalies in sonographically detected polyhydramnios. *J Ultrasound Med* 12:11, 1993.
197. Danielsson B.R., Railand S., Rundqvist E., Danielson M. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow // *Teratology.* - 1989. - Vol.40. - №4. - P.351-358.
198. Dennenberg V. The role of the uterine environment upon instrumental fear conditioning in autoimmune mice / В сб.: Условный рефлекс в системе нейронаук. - Ленинград, 1991. - С. 37-38.
199. Dennenberg V., Sherman G.F., Morrison L. et al. Behavior, ectopias and immunity in BD/ DB reciprocal crosses // *Brain Res.* - 1992. - Vol. 571, №2.-P. 323-329.
200. Dippel A. L. Hematomas of the umbilical cord // *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1940, 70:51.
201. Dixon H.G., Robertson W.B. A study of vessel of the placental bed in normotensive and hypertensive women. // *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp.* - 1958. - №65. - P. 803-809.
202. Dobrowolski Z., Osinska H., Mossakowska M., Barylko D. Ca<sup>2+</sup>-dependent polymerization of actin by myelin basic protein // *Eur. J. Cell. Biol.* - 1986. - Vol. 42, №1. - p. 17-26.
203. Durig P., Ferrier C., Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy // *Ther. Umsch.* - 1999. - Vol.56. - №10. - P.561-571.
204. Edmonds H. W. The spiral twist of the normal umbilical cord in twins and in singletons // *Amer. Journ. Obstet. Gynecol.* - 1954. - Vol.67. - P.102-120.
205. Elenkov I.J., Hoffman J., Wider R.L. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and the postpartum period? // *Molec. Med. Today.* -1997. - Vol.3, №9. - P.379-383.
206. Emmrich P., Birke R., Godel E. Morphology of myometrial and decidual arteries in normal pregnancy, in toxemia of pregnancy, and in maternal diabetes // *Pathol. Microbiol. (Basel).* - 1975. - Vol.43. - №1. - P.38-61.
207. Gaffuri B., Airoidi L., Di Blasio A.M. et al. Unexplained habitual, abortion is associated with a reduced endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule-1 in the luteal phase of the cycle. // *Eur. J. Endocrinol.* - 2000. - V. 142, № 5. - P. 477-480.
208. Gagaev Ch.G. New nomenclature of the umbilical cord pathology: ultrasonic semiology // XV FIGO world congress of gynecology and obstetrics, Copenhagen, 1997, 6 th August. *Acta Obstericia et Gynecologia Scandinavica*, Vol. 76, N 167: Suppl. 4. P.357.
209. Gagaev Ch.G., Kostin I.N., Pogasov A.G. Prenatal ultrasonographic morphologic and spatial assessment of the umbilical cord // XII International Congress 'The Fetus as a Patient', Amsterdam, The Netherlands, May 12-15, 1998 // *Fetal Diagn Ther* 1998; 13(suppl 1): P. 86.
210. Gagaev Ch.G., Kostin I.N., Semyatov S.M. Prenatal detection of single umbilical artery and hypoplastic artery: review of 51 cases // *Int.J. Gynecol.& Obstetr.* -

- 2000.- v. 70.- Suppl. № 1. (XVI FIGO World Congress, September 3-8, 2000, Washington, D.C., United States) // p.77-
211. Gagaev Ch.G., Radzinskiy V.Y, Kostin I.N. Nomograms for umbilical cord and umbilical vessels diameters // Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol – 2000. – Vol.91. (Suppl.- XV European Congress of Gynaecologists and Obstetricians, 21-24 June 2000, Basel, Switzerland) // S 23.
212. Gilbert WM, Brace RA: The missing link in amniotic fluid volume regulation: intramembranous flow. *Obstet Gynecol* 74:748, 1989
213. Godin D.V., Wright J.M., Tuchek J.M., Scudamore C.H. Plasma lysosomal enzymes in experimental and clinical endotoxemia // *din. Invest. Med.* - 1983. - Vol.6. - №4.-P.319-325.
214. Goeschen K., Schmoltd V., Pluta M., Saling E. The effect of low blood pressure on venous function during and outside of pregnancy and therapeutic consequences // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* - 1985. - Vol.45. - №8. - P.525-533.
215. Green D.R., Wegmann T.G. The immunotrophic role of T cell in organ generation and regeneration // *Progr. Immunol.* - 1986. - Vol.6. - P.1100-1112.
216. Gresham EL, Rankin JHG, Makowski EL et al: An evaluation of fetal renal function in a chronic sheep preparation. *J Clin Invest* 51:149, 1977
217. Grunberger W., Parschalk O. Hypotension during pregnancy and premature delivery // *Wien. Med. Wochenschr.* - 1980. - Vol.130. - №6. - P.210-213.
218. Haendly P. Teratom der Nabelschnur // *Arch. Gynakol.*, 1922, 116:578
219. Halperin R., Peller S., Rotschild M. et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2000. - V.50, №2.-P.84-87.
220. Harding R, Bocking AD, Sigger JN, Wickham PJD: Composition and volume of fluid swallowed by fetal sheep. *Quart J Exper Physiol* 69:487, 1984
221. Harding R, Sigger JN, Poore ER, Johnson P: Ingestion in fetal sheep and its relation to sleep states and breathing movements. *Q J Exp Physiol* 69:477, 1984.
222. Heckmann U., Cornelius H. V., Freudenherg V. Das Teratom der Nabelschnur ein kasuistischer Beitrag zu den echten Tumoren der Nabelschnur // *Geburtshilfe. Frauenheilk.* - 1972. 32:605.
223. Heifetz S.A. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature // *Perspect Pediatr Pathol.* – 1984.- Vol.8. - №4. – P.345-78.
224. Heifetz S.A., Rueda-Pedraza M.E. Hemangiomas of the umbilical cord // *Pediatr. Pathol.*, 1983, 1:385.
225. Hill L.M, Kislak S,Runco C. An ultrasonic view of the umbilical cord // *Obstet Gynecol. Survey*, 1987.- Vol.42.- N.2.- P.82-88.
226. Hoddick WK, Callen PW, Filly RA et al: Ultrasonographic determination of qualitative amniotic fluid volume in intrauterine growth retardation: reassessment of the 1 cm rule. *Am J Obstet Gynecol* 149:758, 1984
227. Hoesli I.M., Surbek D.V., Tercanli S. et al. Three dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared to conventional 2D-sonography // *J.Gynaecol.Obstet.* -1999.- V.64, № 2. - P.I 15-119.
228. Holmes Z.R., Regan L., Chilcott I. et al. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. // *Br. J.Haematol.*- 1999.-V.105, №1.-p. 98-101.
229. Hung J.H., Ng H.T., Pan Y.P. et all. Colo Doppler ultrasound, pregnancy - induced hypertension and small - for - gestational - age fetuses // *Int. J. Gynecol. Obstet.* - 1997. - Vol.56. - №1. - P.3-11.

230. Iaccarino M., Baldi F., Persico O., Palagiano A. Ultrasonographic and pathologic study of mucoid degeneration of umbilical cord // *Journ. Clin. US* -1986. - Vol.14. - №2. - P.127-129.
231. Iino K., Julkunen M., Sjoberg J., Seppala M. Is deciduas affected in gestational hypertension? Indicated by elevated PP14 levels. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 1986. - Vol. 65. - №4. - P.367-370
232. Jackson D.W., Sciscione A., Hartley T.L. et al. Lysosomal enzymuria in preeclampsia // *Am. J. Kidney. Dis.* - 1996. - Vol.27. - №6. - P.826-833.
233. Jauniaux E., Zaidi J., Jorcovic D. et al. Comparison of color Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy // *Am.Reprod.* - 1994. - V.9, №12. - p.2432-2437.
234. Jauniaux E, De Munter C, Vanesse M, Wilkin P, Histin J. Embryonic remnants of the umb. cord: morphologic and clinical aspects // *Hum. Pathol.*- 1989.- Vol.20.-№5.-P.458-462.
235. Joh K., Riede U.N., Zahradnic H.P. The effect of prostaglandins on the lysosomal function in the cervix uteri // *Arch. Gynecol.* - 1983. - Vol.234.-P.I.
236. Khong T.Y, Dilly S.A. Calcification of umbilical. artery: two distinct lesions. - 5 cases // *Journ. Clin Pathol.* - 1989. - Vol.42. - № 9. - P.931- 934.
237. Khong T.Y., Pearce J.M., Robertson W.B. Acute atherosclerosis in preeclampsia: maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1987. №157. - P.360-363.
238. Khong T.Y., Sawyer I.H. The human placental bed in the health and disease// *Reprod. Fertil. Dev.* - 1991. - Vol.3. - №4. - P373-377.
239. Kincade P.W., Medina K. Selective regulation of B-lymphocyte precursors by hormones. - Patent USA, 44, 280. Priority: US 93-44280: 930407.
240. King A., Loke Y.W., Chaonat G. NK cells and reproduction// *Immunol. Today.* - 1997. - Vol. 18, №2. - P. 64-66.
241. Knowles S., Frost T. Umbilical cord sclerosis as an indicator of congenital syphilis // *Journ. Clin Pathol.* - 1989. - Vol.42. - №.11. - P.1157-1159.
242. Kreyberg L. A teratoma-like swelling in the umbilical cord possibility of acardius nature // *J. Pathol. Bacteriol.* - 1958, 75:109.
243. Krzesinski J.M. Hypertension at pregnancy // *Rev. Med. Liege.* - 1999. - Vol.54. - №5.-P.415-423.
244. Labarrere C, Sebastiani M, Sirninovich M, Torassa E, Althabe O. Absence of Wharton's jelly around the umbilical arteries: an unusual cause of perinatal mortality // *Placenta* - 1985. - Vol.6. - №6. - P.555-559
245. Lacro R.V, Jones K.L, Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance // *Amer. Journ. Obstet. Gynecol.* - 1987. - Vol.157. - №4. - Pt. 1. - P.833-838.
246. Landry C.F, Pribyl T.M., Ellison I.E. et al. Embryonic expression of the myelin basic protein gene: indentification of a promoter region that targets expression to pioneer neurons // *J.Neurosci.* - 1998. - Vol. 18, №18. -P. 7315-7327.
247. Leodoter S., Phillip K., Szalay S., Janisch H. Study of the utero - lacerental perfusion by means of a circulation model // *Wien. Med. Wochenschr.* - 1980. - Vol.130.-№18.-P.598-601.
248. Li C., Hu Z., Tang Q. Clinical study on morphological characteristics of placenta in severe pregnancy induced hypertension // *Zhonghua. Fu. han. Ke. Za. Zhi.* - 2000. - Vol.35. - №11. - P.651-653.
249. Lingwood B, Hardy KJ, Coghlan JP, Wintour EM: Effect of aldosterone on urine composition in the chronically cannulated ovine fetus. *J Endocrinol* 76:553, 1978

250. Margini R.A., Borel I.M. Paradoxical behavior of asymmetric JgG antibodies // *Immunol. Rev.* - 1998. - Vol. 136, № 1. - P.77-87.
251. Mesher EJ, Platzker AC, Ballard PL et al: Ontogeny of tracheal fluid, pulmonary surfactant, and plasma corticoids in the fetal lamb. *J Appl Physiol* 39:1017, 1975
252. Moore TR, Brace RA: Amniotic fluid index (AFI) in the term ovine pregnancy: a predictable relationship between AFI and amniotic fluid volume. In: *Proceedings of the 35th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation*, Baltimore, Maryland, March 1988
253. Moore TR, Cayle JE: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:1168, 1990
254. Moore TR: Superiority of the four-quadrant sum over the single-deepest-pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. *Am J Obstet Gynecol* 163:762, 1990
255. Morin F.R., Winsberg F. The ultrasonic appearance of the umbilical cord // *Journ. Clin. Ultrasound* -1978. - Vol.6. - №.5. - P.324-326.
256. Mounier-Vehier C., Equine O., Valat - Rigot A.S. et al. Hypertensive syndromes in pregnancy. Physiopathology, definition and fetomaternal complications // *Presse Med.* - 1999. - Vol.28. - №16. - P.880-885.
257. Naeye R.L. Umbilical cord length: clinical significance // *Journ. Pediatr.* - 1985. - Vol.107. - №2. - P.278-281.
258. Nnatu S. Length of human umbilical cords in an African population // *Journ. Natl. Med. Assoc.* -1991. - Vol.83. - №1. - P.33-36.
259. Olver RE, Schneeberger EE, Walters DV: Epithelial solute permeability, ion transport and tight junction morphology in the developing lung of the fetal lamb. *J Physiol* 315:395, 1981
260. Perks AM, Cassin S: The effects of arginine vasopressin on lung fluid secretion in chronic fetal sheep. p. 252. In Jones CT, Nathanielsz PW (eds): *The Physiological Development of the Fetus and Newborn*. Academic Press, London, 1985
261. Perloff D. Hypertension and pregnancy - related hypertension // *Cardiol. Clin.* - 1998. - Vol.16. - №1. - P.79-101.
262. Perrin E. V.D.K. Anatomy of the umbilical cord. In: *Contemporary Issues in Surgical Pathology. Pathology of the Placenta* /Eds. E. Perrin, L.M. Roth. - New York: Churchill Livingstone, 1984, pp. 122-139.
263. Phelan FP, Ahn MO, Smith CV et al: Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 32:601, 1987
264. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M: Amniotic fluid volume assessment using the four-quadrant technique in the pregnancy between 36 and 42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 32:540, 1987
265. Pijnenborg R., Anthony J., Davey D.A. et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy // *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.* - 1991. - Vol.98. - №7. - P. 648-655.
266. Pijnenborg R., Anthony J., Davey D.A. et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1991. - Vol.98. - №7. - P.648-655.
267. Poletaev A.B. Elevated serum immunoreactivity to S - 100 protein in healthy mothers and their sick children: possible significance in inborn psychoneuropatology // *Develop. Brain Dysfunct.* - 1996. - Vol. 9, №1. - P.17-21.
268. Pritchard JA: Deglutition of normal and anencephalic fetuses. *Obstet Gynecol* 25:289, 1965

269. Pritchard JA: Fetal swallowing and amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 28:606, 1966
270. Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S et al: Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 161:1264, 1989
271. Ramos J.G., Martins - Costa S., Edelweiss M.I., Costa C.A. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women // *Braz. J. Med. Biol. Res.* - 1995. - Vol.28. - №4. - P.447-455.
272. Ramos J.G., Martins - Costa S., Edelweiss M.I., Costa C.A. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women // *Braz. J. Med. Biol. Res.* - 1995. - Vol.28. - №4. - P. 447-455.
273. Randhupathy R. Th 1 -type immunity is incompatible with successful pregnancy // *Immunol. Today.* - 1997. - Vol. 18, №10. - P. 478-451.
274. Robb L., Li R., Nadurkar H.H. et al. Infertility in female mice lacking the receptor for JL-11 is due to a defective uterine response to implantation // *Nat. Ned.* - 1998. - Vol. 4, №3. - P. 303-308.
275. Robillard JE, Weitzman RE: Developmental aspects of the fetal renal response to exogenous arginine vasopressin. *Am J Physiol* 238:F407, 1980.
276. Robinson L.K., Jones K.L., Benirschke K. The nature of structural defects associated with velamentous and marginal insertion of the umbilical cord // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 146:191.
277. Ross MG, Sherman DJ, Ervin MG et al: Stimuli for fetal swallowing: systemic factors. *Am J Obstet Gynecol* 161:1559, 1989
278. Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP et al: Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. *J Reprod Med* 32:587, 1987.
279. Sagol S., Ozkinay E., Oztekin K., Ozdemir N. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed // *Aust. N-Z. J. Obstet. Gynaecol.* - 1999. - Vol.39. - №3. - P.324-329.
280. Salafia C.M., Ghidini A., Lopez-Zeno J.A., Pezzullo J.C. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity // *J. Soc. Gynecol. Investig.* - 1998. - Vol.5. - №2. - P.68-71.
281. Sasahara M., Hazama F., Amano S. et al. Effect of hypertension on lysosomal enzymes activities in aortic endothelial cells // *Atherosclerosis.* - 1988. - Vol.70. - №1-2. - P.53-62.
282. Scott J.M., Jordan J.M. Placental insufficiency and the small-for-dates baby // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1972. - Vol.113. - P.823.
283. Seifer D.B., Ferguson J.E., Behrens C.M. et al. Nonimmune hydrops fetalis in association with hemangioma of/the umbilical cord // *Obstet. Gynecol.*, 1985, 66:283.
284. Shauta F. Zur Lehre von der Torsion der Nabelschnur // *Arch. fur Gynakologie* - 1881. - Bd.XVII.-S.19-24.
285. Sheler C., Woraschk H.J. Blood flow in the umbilical artery in maternal hypotonia // *Ultraschall. Med.* - 1993. - Vol. 14. - №1. - P. 16-22.
286. Sheppard B.L., Bonnar J. An ultrastructural study of utero - placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* - 1981. - Vol.88. - №7. - P.695-705.
287. Sheppard B.L., Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation // *Semin. Thromb. Hemost.* - 1999. - Vol.25. - №5. - P.443-446.
288. Sherer D.M., Anyaegbunam A. Prenatal ultrasonographic morphologic assessment of the umbilical cord: a review. Part I & II // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 1997. - Vol.52. - №8. - P.506-523.

289. Simon G., Altman S. Increased serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in human hypertension // Clin. Exp. Hypertens. - 1982. - Vol.4. - №3. - P.355-365.
290. Sirinelli D, Silberman B, Montagne JPh, Faure C. Calcifications de l'artere ombilicale chez le petit nourrisson // Journ. Radiol. - 1989. - Vol.70. - № 4. - P.285-287.
291. Smith J. Angeles on activin's absence // TNature. - 1995. - Vol.374. - P.311-312.
292. Soma H., Yoshida K., Mukaida T., Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta // Contrib. Gynecol. Obstet. - 1982. - №9. - P.58-75.
293. Stauber w.T., Hedge A.M., Schottelius B.A. Alterations in lysosomes, catalase - containing organelles, mitochondria and plasma membrane fragments from hypertensive rat aorta and caudal artery // Blood Vessels. - 1979. - Vol.16. - №1. - P.17-27.
294. Strong T.H. Jr., Elliott J.P., Radin T.G. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk // Obstet. Gynecol. - 1993. - Vol.81. - №3. - P.409-411.
295. Strong T.H. Jr, Jarles D.L, Vega J.S., Feldman D.B. The umbilical coiling index // Amer. Journ. Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol.170. - №1 Pt 1. - P.29-32.
296. Takeuchi S. Is production of blocking antibodies in successful human pregnancy an epiphenomenon? // Amer. J. Reprod. Immunol. - 1990. - Vol.24, №4. - P.108-119.
297. Tedde G., Kuyawa M., Morphometric study of the syncytiotrophoblast of the normal human placenta from the early stages of the pregnancy to the term // J. Submicrosc. Cytol. - 1978. - Vol.19, №1. - P.65-70.
298. von Franque O. Zur Pathologie der Nachgeburtsheile // Geburtshilfe. Gynaekol. - 1950. - Vol.43. - P.46
299. Walters DV, Olver RE: The role of catecholamines in lung fluid absorption at birth. *Pediatr Res* 12:239, 1978
300. Westergaard J.G, Teisner B., Hau J., Grudzinskas J.G. Placental protein measurements in complicated pregnancies. // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1984. - Vol. 91. - №12. - P.1224- 1229.
301. Wydra D., Tomczyk P., Rogoza A. et all. A clinical analysis of etoplacental blood flow in prognosis of fetal emergency in pregnancies complicated by hypertension // Ginekol. Pol. - 1998. - Vol.69. - №11. - P.789-794.
302. Yamada E., Chue C.H., Yukioka N., Hazama F. Causative role of lysosomal enzymes in the pathogenesis of cerebral lesions due to brain damage in chronic hypertension // Aust. Neurochir. Suppl (Wien). - 1994. - № 60. - P.83-85.
303. Zhang J., Klebanoff M.A. Low blood pressure during pregnancy and poor perinatal outcomes: an obstetric paradox // Am. J. Epidemiol. - 2001. - Vol.153. - №7. - P.642-646.



научно-практическое издание

Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордянец И.М.,  
Гагаев Ч.Г., Морозов С.Г., Кондратьева Е.Н.,  
Оразмурадов А.А., Болтовская М.Н., Соболев В.А.

## **ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫЕ И ОКОЛОПЛОДНЫЕ СТРУКТУРЫ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Руководитель научно-информационного отдела,  
канд. мед. наук *А.С. Макарян*  
Главный редактор, канд. мед. наук *Д.Д. Проценко*  
Зам. главного редактора *С.А. Зайцева*  
Ответственный за выпуск *Г.С. Самотько*  
Корректор *С.А. Зайцева*  
Компьютерная верстка *М.Б. Неробеев*

Изд. лиц. № 064889 от 24.12.96. Подписано в печать 20.10.2004.  
Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Гарнитура Peterburg.  
Печать офсетная. Объем 25 печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ № 2951

ООО «Медицинское информационное агентство»,  
119048 Москва, М. Трубецкая ул., д. 8  
(ММА им. И.М. Сеченова).  
Тел./факс 245-86-20, 242-91-10

E-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru) <http://www.medagency.ru>  
Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»,  
105005, г. Москва, ул. Фр. Энгельса, 46

ISBN 5-89481-274-7

