

И.С. Сидорова  
И.О. Макаров

# ТЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ТРИМЕСТРАМ



МЕДИЦИНСКОЕ  
ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

И.С. Сидорова, И.О. Макаров

# ТЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ТРИМЕСТРАМ

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому образованию  
вузов России в качестве учебного пособия для системы  
послевузовского профессионального образования врачей*



Медицинское информационное агентство  
Москва  
2009

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	7
<b>Введение</b> .....	10
<b>Глава 1. Первый триместр беременности — период органогенеза и плацентации</b> .....	15
1.1. Имплантация, бластогенез (от 0 до 2 недель).....	15
1.2. Органогенез, плацентация (от 3 до 8 недель).....	22
1.3. Ранний фетальный период (от 9 до 12 недель).....	34
1.4. Основные функции плаценты в I триместре.....	40
1.5. Факторы, повреждающие плод.....	42
1.6. Применение лекарственных средств в I триместре беременности.....	44
1.7. Обследование беременных в I триместре.....	57
1.7.1. Задачи и направления исследований беременных в I триместре.....	58
1.7.2. Пренатальная диагностика в I триместре беременности.....	65
1.7.3. Клинико-лабораторное обследование беременных в I триместре.....	72
1.8. Осложнения I триместра беременности.....	76
1.8.1. Самопроизвольный аборт.....	76
1.8.1.1. Основные причины самопроизвольного аборта.....	76
1.8.1.2. Классификация.....	79
1.8.1.3. Алгоритм обследования.....	79
1.8.1.4. Угрожающий самопроизвольный аборт.....	80
1.8.1.5. Начавшийся самопроизвольный аборт.....	81
1.8.1.6. Аборт в ходу.....	83

1.8.1.7. Полный аборт .....	83
1.8.1.8. Неполный аборт .....	84
1.8.1.9. Несостоявшийся аборт .....	84
1.8.2. Низкая плацентация .....	84
1.8.3. Неразвивающаяся беременность .....	85
1.8.4. Пузырный занос .....	86
1.9. Ключевые положения по ведению беременности в I триместре .....	88

## **Глава 2. Второй триместр беременности (период системогенеза, или средний плодовой период)**..... 90

2.1. Общие положения .....	90
2.2. Рост плода и плаценты .....	92
2.2.1. Сердечно-сосудистая система .....	93
2.2.2. Кровь плода .....	95
2.2.3. Дыхательная система плода .....	96
2.2.4. Иммунная система .....	97
2.2.5. Желудочно-кишечный тракт .....	97
2.2.6. Почки и мочевые пути .....	98
2.2.7. Двигательная активность плода .....	98
2.2.8. Формирование ЦНС плода .....	99
2.2.9. Надпочечники плода .....	108
2.2.10. Щитовидная железа плода .....	109
2.2.11. Формирование нейроэндокринной системы плода .....	109
2.2.12. Развитие плаценты .....	112
2.2.13. Околоплодные воды .....	137
2.3. Осложнения II триместра беременности .....	139
2.3.1. Поздний самопроизвольный аборт во II триместре .....	139
2.3.1.1. Основные причины позднего самопроизвольного аборта .....	139
2.3.1.2. Хромосомные aberrации у плода как причина позднего самопроизвольного аборта и их диагностика .....	140
2.3.1.3. Клинические признаки самопроизвольного аборта во II триместре беременности и его ведение .....	147
2.3.2. Истмико-цервикальная недостаточность .....	149
2.3.3. Фетоплацентарная недостаточность .....	151
2.3.3.1. Этиология и патогенез фетоплацентарной недостаточности .....	152
2.3.3.2. Классификация и клинические проявления фетоплацентарной недостаточности .....	159



2.3.3.3. Диагностика фетоплацентарной недостаточности .....	163
2.3.3.4. Лечение и профилактика фетоплацентарной недостаточности.....	163
2.3.4. Антифосфолипидный синдром.....	173
2.3.4.1. Факторы развития антифосфолипидного синдрома.....	174
2.3.4.2. Диагностика и клинические данные при антифосфолипидном синдроме.....	175
2.3.4.3. Лечение антифосфолипидного синдрома .....	178
2.3.5. Внутриутробные инфекции (совместно с Н.А. Матвиенко) .....	179
2.3.5.1. Факторы риска и патогенез внутриутробной инфекции .....	180
2.3.5.2. Диагностика внутриутробной инфекции.....	182
2.3.5.3. Наиболее значимые инфекции, встречающиеся во время беременности.....	184
2.3.5.4. Профилактика и ведение беременных при внутриутробной инфекции .....	194
2.3.6. Основные положения по ведению беременных во II триместре .....	197

### **Глава 3. Третий триместр беременности**

<b>(поздний плодовой период).....</b>	<b>200</b>
3.1. Общие положения.....	200
3.2. Рост и развитие плода в III триместре беременности ...	202
3.2.1. Надпочечники плода .....	204
3.2.2. Щитовидная железа плода .....	206
3.2.3. Мозг плода .....	211
3.2.4. Легкие плода .....	218
3.2.5. Кровь плода.....	221
3.3. Плацента в III триместре беременности .....	221
3.4. Наблюдение за состоянием фетоплацентарной системы в III триместре беременности .....	233
3.4.1. Объективное клиническое исследование .....	234
3.4.2. Оценка реактивности сердечно-сосудистой системы плода по данным кардиотокографии .....	236
3.4.3. Эхографическое исследование в III триместре беременности .....	243
3.4.4. Клинико-лабораторное обследование беременных в III триместре.....	254
3.5. Преждевременные роды.....	255

3.6. Алгоритмы ведения беременных при различных степенях тяжести осложненного течения беременности. Профилактика осложнений.....	266
--	-----

<b>Глава 4. Изменения в организме женщины при беременности.....</b>	<b>270</b>
---	------------

4.1. Изменения в половой системе (совместно с Е.И. Боровковой) .....	270
4.2. Изменения в молочных железах .....	280
4.3. Изменения в нервной системе .....	280
4.4. Изменения в сердечно-сосудистой системе .....	281
4.5. Изменения в дыхательной системе .....	283
4.6. Изменения в иммунной системе.....	285
4.7. Изменения в пищеварительной системе и функции печени .....	289
4.8. Изменения в мочевыделительной системе .....	290
4.9. Изменения в эндокринной системе .....	292
4.10. Изменения обмена веществ в организме беременной .....	294
4.11. Изменения со стороны крови.....	296

<b>Список литературы .....</b>	<b>298</b>
--------------------------------	------------

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HbA — гемоглобин взрослого человека  
HbF — фетальный гемоглобин (гемоглобин плода человека)  
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В  
HCV — вирус гепатита С  
IgG — иммуноглобулины класса G  
IgM — иммуноглобулины класса M  
RAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы крови  
АКТГ — адренокортикотропный гормон  
АМГФ —  $\alpha_2$ -микроглобулин фертильности  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АТIII — антитромбин III  
АТФ — аденозинтрифосфат  
АФП — альфа-фетопротеин  
АФС — антифосфолипидный синдром  
БВ — бактериальный вагиноз  
в/в — внутривенно  
в/м — внутримышечно  
ВА — волчаночный антикоагулянт  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ВУИ — внутриутробная инфекция  
ГЭБ — гематозэнцефалический барьер  
ДАП — двигательная активность плода  
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)

ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерон-сульфат
ДДП	— дыхательные движения плода
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИК	— иммунные комплексы
ИЛ	— интерлейкины
ИЦН	— истмико-цервикальная недостаточность
КИГ	—
КОС	— кислотно-основное состояние
КТГ	— кардиотокография
КТР	— копчиково-теменной размер
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛТГ	— лютеотропный гормон
МПК	— маточно-плацентарный кровоток
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НСБ	— нейроспецифические белки
ОВ	— околоплодные воды
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ОЦП	— объем циркулирующей плазмы
п/к	— подкожно
ПАМГ	— плацентарный $\alpha_1$ -микроглобулин
ПГF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	— простагландин F <sub>2<math>\alpha</math></sub>
ПГЕ <sub>1</sub>	— простагландин E <sub>1</sub>
ПГЕ <sub>2</sub>	— простагландин E <sub>2</sub>
ПЛ	— плацентарный лактоген
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПС	— перинатальная смертность
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СТГ	— соматотропный гормон
Т3	— трийодтиронин
Т4	— тироксин
ТБГ	— трофобластический $\beta_1$ -гликопротеид
ТСГ	— тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТФР	— трансформирующий фактор роста

## Список сокращений

---

- УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФДМП — фактор детерминации мужского пола  
ФПК — фетоплацентарный кровоток  
ФПН — фетоплацентарная недостаточность  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон  
ХГ — хорионический гонадотропин  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС — центральная нервная система  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение  
ЭФР — эпидермальный фактор роста  
ЭЭГ — электроэнцефалография

## ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного здоровья, обеспечение физиологического течения беременности и родов, рождение здорового полноценного ребенка относятся к первостепенным задачам акушерства.

Регуляция репродуктивной функции в женском организме является как бы образцом кибернетической саморегулирующей системы. При этом биологическая надежность регуляции обусловлена не только генетически запрограммированными механизмами, но и индивидуальными особенностями женщины, сохранностью ее здоровья, наличием или отсутствием вредных привычек (курение!), особенностями образа жизни (питание, физические и психоэмоциональные нагрузки), наличием и характером соматических, нейроэндокринных и инфекционных заболеваний.

Синхронное взаимодействие системы гипоталамус—гипофиз—яичники—матка обеспечивает процессы созревания яйцеклетки, овуляцию, отбор и продвижение наиболее полноценных мужских половых клеток к яйцеклетке, оплодотворение и, далее, транспорт оплодотворенной яйцеклетки в матку, имплантацию в подготовленный эндометрий.

Говорить о радости материнства можно, когда ребенок рождается здоровым. Сохранение беременности «во что бы то ни стало» влечет за собой увеличение груза генетических ошибок, умножение наследственных болезней, многообразные нарушения физического и психоэмоционального развития ребенка, трудности в его воспитании и обучении. Лечение бесплодия, победа над многократным невынашиванием, интенсивная медикаментозная

терапия с ранних сроков беременности, когда зародыш, эмбрион, плод особенно чувствительны к повреждающим факторам, часто оборачиваются негативными медицинскими и социальными последствиями.

Деление беременности на trimestры ее развития позволяет лучше понять риск воздействия неблагоприятных факторов на плод и, по возможности, предупредить осложнения.

Основу деления беременности по trimestрам ее развития составляют:

- особенности этапов роста плода и плаценты;
- изменения в организме женщины в связи с прогрессированием беременности;
- различный риск воздействия неблагоприятных факторов на плод и возможность его повреждения;
- допустимость пределов лекарственной терапии и устранения возникших осложнений и другие факторы.

Выделяют три trimestра беременности.

**I trimestр** — от момента оплодотворения яйцеклетки и образования зиготы до 12-недельного срока. Называется этот trimestр — *период бластогенеза, органогенеза и плацентации*. Он включает также начало раннего фетального периода.

**II trimestр** (от 13 до 27 нед.) — *период системогенеза*, когда, наряду с ростом плода, формируются основные системы (нейроэндокринная, иммунная, развитие центральной нервной системы), определяющие возможность жизнеобеспечения плода вне организма матери в случае преждевременного рождения (с 22 нед. гестации при минимальной массе плода 500 г). С этого срока начинается перинатальный этап развития беременности. II trimestр включает часть раннего фетального периода (13–21 нед.) и весь среднефетальный период (22–27 нед.) гестации.

**III trimestр** (от 28 до 40 нед.) — *плодовый период (поздний фетальный)*, который характеризуется окончательным внутриутробным ростом и созреванием органов и систем плода, подготовкой организмов матери и плода к акту родов. С окончанием внутриутробного развития плод способен к внутриутробному существованию.

Его дыхательная система готова к легочному дыханию, пищеварительные органы способны усваивать молоко матери. Ор-

ганы и системы адаптированы к внешним воздействиям (более низкой температуре по сравнению с внутриматочной; другому, атмосферному, давлению).

Сердечно-сосудистая система новорожденного функционирует замкнуто, снабжая все органы и ткани необходимыми питательными веществами и кислородом.

Органы мочевыделительной системы обеспечивают необходимое очищение организма от продуктов жизнедеятельности. И все эти функции обеспечения жизнедеятельности новорожденного подготавливаются в III триместре беременности.

В течение беременности выделяют «критические» периоды развития — это сроки гестации, когда имеет место повышенная чувствительность зародыша, эмбриона, плода к действию повреждающих факторов (в том числе медикаментозных).

К критическим периодам относятся:

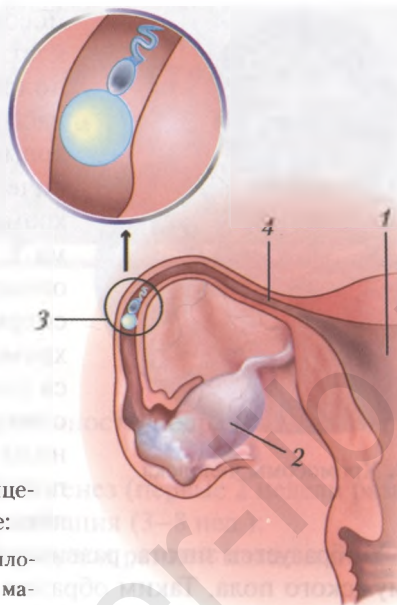
- имплантация и бластогенез;
- плацентация;
- органогенез (3–8 нед.);
- повышение проницаемости плаценты (32–36 нед.), когда возникает диссоциация между прекращением прироста массы плаценты и началом инволюционных процессов, интенсивным увеличением массы плода к концу внутриутробного развития.

Самый сложный период беременности приходится на I триместр ее развития, где по типу калейдоскопических картинок еженедельно, ежедневно и ежечасно происходит смена событий.

Далее, когда органы сформированы, ткани и клетки дифференцированы, иммунная система матери находится в стадии супрессии, скорость роста плода и плаценты несколько замедляется, но, тем не менее, не останавливается. Рост плода требует от матери все большей адаптации. И если у женщины имеют место какие-то заболевания, в том числе скрыто протекающие, то возникают осложнения беременности, которые носят в основном дезадаптационный характер.

Продолжительность беременности исчисляют от 1-го дня последней менструации. Приблизительно через 2 нед. после этого происходит овуляция и оплодотворение.





**Рис. 1.** Оплодотворение яйцеклетки в маточной трубе:

1 — матка; 2 — яичник; 3 — оплодотворение яйцеклетки; 4 — маточная труба

До 10-й недели беременности (8-я неделя после оплодотворения) продукт зачатия называют эмбрионом, а после 10-й недели и до рождения — плодом.

Оплодотворение зрелой яйцеклетки единственным сперматозоидом (22X или 22Y) происходит в маточной трубе в ближайшие несколько часов после овуляции (рис. 1).

Пол зародыша определяется набором хромосом сперматозоида.

Оплодотворение инициирует завершение мейоза во вторичном ооците. Женский и мужской пронуклеусы с гаплоидным (одинарным) набором хромосом сливаются и формируют зиготу, содержащую диплоидный набор хромосом (46XX или 46XY).

Хромосомы человека состоят из ДНК (дезоксирибонуклеиновых кислот), РНК (рибонуклеиновых кислот) и белков. К концам каждой спирали ДНК прикреплены теломеры (рис. 2). Теломеры защищают концы хромосом в процессе репликации ДНК и в конечном итоге определяют срок жизни человека. Все гаметы (половые клетки) содержат 22 аутосомы и 1 половую хро-

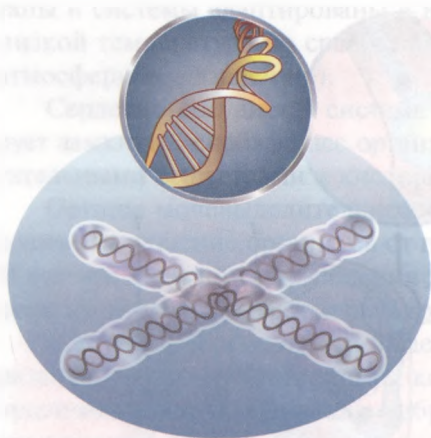


Рис. 2. Хромосомы человека

мосому. В женских половых клетках содержится только половая хромосома X, т.е. набор 22 + X. В мужских половых клетках в равных количествах содержится либо хромосома X, либо хромосома Y (22 + X и 22 + Y). При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом с набором хромосом 22 + X образуется гамета, которая впоследствии развивается в организм генетически женского пола. При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом

типа 22 + Y образуется зигота, развивающаяся в организм генетически мужского пола. Таким образом, хромосома Y является детерминантой генетически мужского пола. Хромосома Y содержит специфические гены, которые располагаются в области SRY (находится на коротком плече Y-хромосомы).

акusher.ru

# 1

## ПЕРВЫЙ ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ — ПЕРИОД ОРГАНОГЕНЕЗА И ПЛАЦЕНТАЦИИ

**П**ервый триместр беременности подразделяется на следующие периоды:

- имплантация и бластогенез (первые 2 недели развития);
- эмбриогенез и плацентация (3–8 нед.);
- ранний фетальный, период ранней плаценты (9–12 нед.).

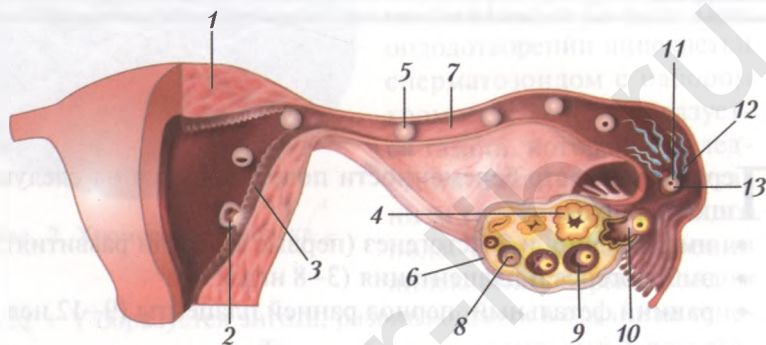
### 1.1. ИМПЛАНТАЦИЯ, БЛАСТОГЕНЕЗ (ОТ 0 ДО 2 НЕДЕЛЬ)

Начало беременности определяется моментом оплодотворения зрелой яйцеклетки сперматозоидом, в результате чего образуется одна новая клетка — зигота с диплоидным набором хромосом, который содержит генетическую информацию матери и отца.

**Зигота** — это новая (стволовая) клетка, из которой в короткое время развивается многоклеточный человеческий организм. Зигота не повторяет свойства и качества своих прародителей. Одновременно с набором хромосом закладывается и пол плода: мужской определяется Y-хромосомой. В ее отсутствии развивается только женский пол. Хотя возможны разнообразные хромосомные аномалии, мутации генов и реверсии пола.

Для зиготы важно иметь не только диплоидный набор хромосом, но и равное количество хроматид (по 23), которое достается от каждого родителя, а также от импринтинга (подавления транскрибирования некоторых генов). При развитии зиготы какая-то часть материнских генов и определенная часть отцовских генов должны быть подвергнуты процессу импринтинга. Если этот процесс не происходит, патологическая самоактива-

ция (партеногенез) может привести к образованию дермоидных кист яичников или герминогенных опухолей (дисгерминома) у молодых девушек. Дермоиды обнаруживаются у плодов и новорожденных. С помощью современных молекулярных технологий было показано, что хромосомы в клетках дермоидных кист имеют материнское происхождение. Одноклеточная зигота быстро превращается в двухклеточную.



**Рис. 3.** Движение зиготы по маточной трубе:

1 — матка; 2 — имплантация эмбриона; 3 — эндометрий; 4 — желтое тело; 5 — зигота; 6 — яичник; 7 — маточная труба; 8 — незрелый фолликул; 9 — зрелый фолликул; 10 — овуляция; 11 — оплодотворение; 12 — сперматозоид; 13 — яйцеклетка

Движение зиготы по маточной трубе происходит неравномерно (рис. 3). Иногда быстро — за несколько часов, иногда замедленно — в течение 2,5–3 сут. Замедленное продвижение оплодотворенной яйцеклетки или ее задержка в маточной трубе могут стать причиной внематочной беременности, так как после оплодотворения зигота начинает делиться на неравные бластомеры, и этот процесс принимает непрерывный характер.

Эстрогены в концентрациях, характерных для секреторной фазы менструального цикла, ускоряют транспорт яйцеклетки, в более высоких — замедляют движение либо останавливают его (спазм маточной трубы).

Изменение скорости продвижения зиготы зависит также от трансформации эндометрия, который должен быть готов к восприятию зародыша. В среднем движение по трубе занимает 2–3 сут.

Процессы дробления зиготы вызывают ее превращение в морулу, состоящую из светлых, более крупных, и темных, более мелких клеток.

На стадии морулы зародыш попадает в полость матки, где имплантируется не сразу, а в течение 2–3 сут свободно располагается в полости матки.

В предимплантационном периоде морула превращается в бластоцисту, готовую к имплантации в подготовленный эндометрий. Последний к этому моменту представлен широкой губчатой зоной с множественными расширенными железами и компактным слоем, где совершается процесс децидуализации фибробластов, накопление гликогена и других необходимых веществ. Успешное развитие беременности после оплодотворения зависит от имплантации зародыша в стенку матки.

Имплантация бластоцисты происходит на 7-й день после оплодотворения вблизи крупной спиральной артерии. Чаще всего это верхние отделы матки и ее задняя стенка, которая в период интенсивного роста матки и увеличения ее полости растягивается значительно меньше, чем передняя стенка. Однако при наличии воспалительного процесса слизистой оболочки и ее базального слоя (хронический базальный эндомиометрит), бластоциста прикрепляется в области внутреннего зева или в шейке матки, что приводит к низкой имплантации. Так как имплантация бластоцисты совпадает с местом образования плаценты, то может иметь место низкая плацентация или предлежание плаценты.

Таким образом, основной причиной аномальной плацентации (низкая, предлежание, ложное или истинное приращение плаценты) являются воспалительные изменения подготовленной для беременности слизистой оболочки матки.

Процесс внедрения бластоцисты занимает 2 сут. Наконец, на 9-е сутки после оплодотворения начинается процесс внутриматочного развития зародыша. Первые 2 недели — это период бластогенеза. Во время формирования бластоцисты эмбриональные клетки дифференцируются на два разных типа.

В течение всего времени нахождения зародыша в маточной трубе он остается покрытым блестящей оболочкой. После двухдневного нахождения в матке бластоциста сначала прикрепляется, а потом внедряется в слизистую оболочку матки. Для того

чтобы клетки бластоцисты вступили в контакт с эндометрием, бластоциста первоначально сбрасывает блестящую оболочку.

Клетки, окружающие зародыш, начинают дифференцироваться в клетки трофобласта, которые и вступают в контакт с эпителием. В эндометрии в месте контакта с бластоцистой начинается процесс децидуализации (процесс выраженных биохимических и морфологических изменений). Децидуализация распространяется от места имплантации по всей полости матки.

Двухслойный зародыш начинает дальше дифференцироваться на светлые и темные бластомеры. Из крупных, более светлых клеток, составляющих наружный слой, развивается трофобласт и другие внезародышевые образования (это среда обитания и обеспечения). Более темные и мелкие клетки дают начало развития эмбриобласту (формирование трехзародышевых листков).

В дальнейшем трофобласт дифференцируется на цитотрофобласт и синцитиотрофобласт.

Синцитиотрофобласт состоит из больших многоядерных клеток, обладающих инвазивными свойствами. Синцитиотрофобласт внедряется в строму эндометрия, разрушает кровеносные сосуды и формирует сосудистые лакуны. Затем синцитиотрофобласт достигает спиральных артерий эндометрия.

В процессе имплантации участвуют многие факторы роста (интегрины, ТФР, ЭФР, ИЛ-1 и др.).

Если имплантированный зародыш выживет, желтое тело яичника продолжает секретировать прогестерон и хорионический гонадотропин (ХГ).

Постепенно между трофобластом и эмбриобластом накапливается белковая жидкость (стадия образования зародышевого пузырька).

Зародыш в возрасте 14 дней имеет вид пузырька, покрытого трофобластом (хориальным эпителием) (рис. 4). Из трофобласта на 1-й и 2-й неделе развития образуются, соответственно, первичные и вторичные ворсины (пока бессосудистые).

От внутренней стенки хориона в сторону зародыша отходит толстый тяж мезенхимы — амниотическая ножка, из которой потом развивается пуповина.

До 14-го дня развития зародыш рассматривается как проэмбрион, состоящий из клеточных слоев (трехзародышевых листков), из которых сформируются все органы и ткани эмбриона и плода.



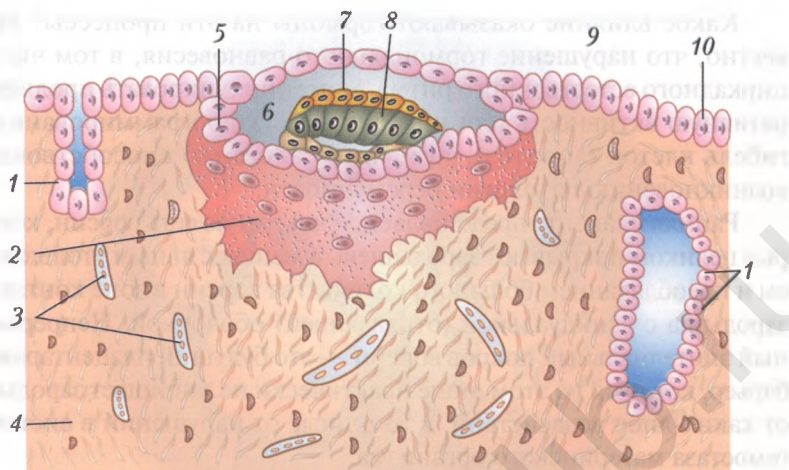


Рис. 4. Имплантация бластоцисты:

1 — железы; 2 — синцитиотрофобласт; 3 — кровеносные сосуды; 4 — эндометрий;  
5 — цитотрофобласт; 6 — полость бластоцисты; 7 — гипобласт; 8 — эпибласт; 9 —  
полость матки; 10 — эпителий эндометрия

Клетки первичного трофобласта являются стволовыми для образования плаценты, формирования цитотрофобласта и синцитиотрофобласта.

Незрелые децидуальные клетки продуцирует белок RAPP-A, который усиливает внедрение клеток цитотрофобласта в спиральные артерии матки, а также трансформирующий фактор роста (ТФР), ограничивающий пролиферацию и инвазию определенными пределами. Зрелая децидуальная трансформация эндометрия создает плотный компактный барьер для ограничения продвижения интерстициального трофобласта.

Регулирующую роль в процессах пролиферации, инвазии и ограничения инвазии цитотрофобласта играет внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс (фибронектин, ламинин, коллаген), а также процессы апоптоза, ликвидирующие клетки с очень активным пролиферирующим потенциалом. Мы до сих пор не знаем причин неполноценности первой волны инвазии цитотрофобласта, а также причин его неограниченного внедрения в миометрий с трансформацией в опухолевый процесс (трофобластическая болезнь).

Какое влияние оказывают гормоны на эти процессы? Известно, что нарушение гормонального равновесия, в том числе циркадного естественного ритма, может индуцировать пролиферативную активность или ингибировать запрограммированную гибель клеток (апоптоз), тем самым косвенно способствовать возникновению патологии беременности.

Ранняя плацента представляет собой густую сеть ворсин, которые целиком покрывают зародышевый мешок с явным утолщением и преобладанием большого количества ворсин в зоне контакта зародыша с децидуальной (отпадающей) оболочкой. Непрерывный эпителиальный покров ворсин — это будущий плацентарный барьер, который на этом этапе практически не защищает зародыш от каких-либо воздействий, в том числе от нарушений в системе гемостаза материнского организма.

Вторая неделя внутриутробного развития характеризуется активным разрастанием внезародышевых тканей (трофобласт, хорион, желточный мешок, амнион).

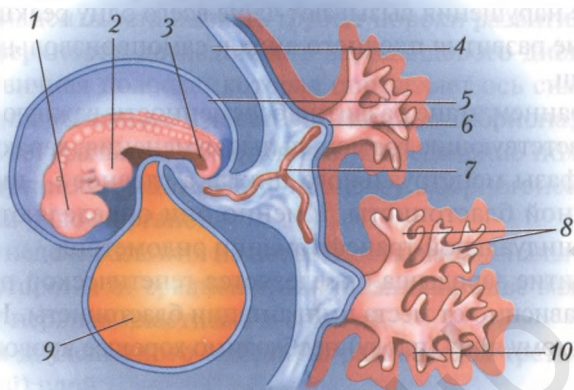
Клеточный материал, из которого развивается сам зародыш, составляет весьма небольшую часть.

Таким образом, первоначальное преимущественное развитие получают внезародышевые образования, а не сам зародыш в связи с тем, что необходимо создать условия для его быстрого роста, дифференцировки клеток, организовать как бы среду обитания, обеспечивающую процессы жизнедеятельности (питание, дыхание, выделение, продукцию гормонов, необходимых для формирования внутренних и наружных половых органов). Но все это чуть позже, в период эмбриогенеза, когда образуются третичные ворсины. А первоначально, на 2-й неделе развития, формируется желточный мешок, как у рыб, птиц, пресмыкающихся.

Желточный мешок (рис. 5) не выполняет функцию хранения и переработки желтка. Он является первым органом кроветворения, образования эритробластов. С формированием третичных ворсин (3-я неделя развития) в каждую из них врастает капилляр. При этом зародыш должен перейти на гематотрофный тип питания, требующий образования форменных элементов крови. Первыми клетками крови являются эритробласты и эритроциты.

Необходимо подчеркнуть, что одними из первых клеток эмбриона образуются недифференцированные половые клетки.





**Рис. 5.** Желточный мешок:

1 — голова; 2 — сердце; 3 — каудальный конец; 4 — эстраэмбриональный целом; 5 — амниотическая полость; 6 — хорион; 7 — зачаток пуповины; 8 — ворсинки хориона; 9 — желточный мешок; 10 — межворсинчатое пространство

Таким образом, в первые 2 нед. беременности происходят следующие события:

- оплодотворение яйцеклетки и образование единой стволовой клетки — зиготы;
- деление зиготы на бластомеры и продвижение ее по маточной трубе в матку;
- превращение зиготы в морулу и поиск места прикрепления к слизистой оболочке матки (предымплантационное развитие);
- имплантация бластоцисты (первый критический период беременности) и децидуальная трансформация эндометрия;
- плацентация (образование первичных и вторичных ворсин хориона) и бластогенез (дифференцировка зародышевых листков) — второй критический период беременности.

В формирующейся плаценте отсутствуют защитные функции, и поэтому воздействие неблагоприятных факторов, гормональные нарушения вызывают чаще всего одну реакцию — прекращение развития плодного яйца и самопроизвольный ранний выкидыш.

На раннем этапе развития беременности важную роль играют соответствующие гормональные изменения, характерные для второй фазы менструального цикла, а главное — импульсы от внедренной бластоцисты. Именно они определяют выраженность децидуальной трансформации эндометрия.

Развитие зародыша определяется генетической программой вида независимо от места имплантации бластоцисты. На всех этапах плодному яйцу (плоду) необходимо хорошее кровоснабжение.

## 1.2. ОРГАНОГЕНЕЗ, ПЛАЦЕНТАЦИЯ (ОТ 3 ДО 8 НЕДЕЛЬ)

На третьей неделе развития в ворсинчатом хорионе, точнее в месте образования плаценты, образуются третичные ворсины. В каждую ворсину врастает капилляр, и с этого времени гистотрофный тип питания зародыша заменяется на гематотрофный (более сложный и эффективный).

В построение плаценты вовлекаются не только зародышевые, но и материнские ткани. Ворсины хориона непосредственно соприкасаются с материнской кровью. Благодаря этому зародыш (эмбрион, плод) в течение всего внутриутробного развития получает от матери нужные ему питательные вещества, кислород, выделяет продукты метаболизма, углекислый газ.

С 3-й недели развития плацента осуществляет функции:

- питания;
- дыхания;
- выделения;
- синтеза гормонов, необходимых для развития плода;
- иммуносупрессии (подавление клеточного иммунитета);
- регуляции гемостаза в межворсинчатом пространстве и системе кровообращения плода, обеспечивая низкорезистентный кровоток.

В ранней плаценте отсутствует защитная функция, поэтому физические, химические, лекарственные, лучевые воздействия

легко повреждают процесс дифференцировки и специализации клеток, что может прекратить жизнедеятельность эмбриона и развитие плаценты или вызвать грубые пороки развития.

На поверхности двухслойного зародышевого диска появляется первичная полоска, которая определяет ось симметрии, расположение головного и хвостового концов эмбриона, его дорсальную и вентральную поверхности. Определение полярности закладки органов предшествует процессу эмбриогенеза и обеспечивается рядом органов.

На 3-й неделе развития на поверхности эмбрионального диска по обе стороны от средней линии возникают две важнейшие структуры: нервная пластинка и сомиты.

Внутри двухслойного эмбриона развивается третий (мезодермальный) слой.

В течение всей 3-й недели развития появляется первичный желточный мешок — внезародышевый орган, который обеспечивает питание и дыхание между матерью и зародышем до тех пор, пока ворсины хориона не начнут васкуляризироваться.

Одновременно с желточным мешком развивается другой внезародышевый орган — **амнион**. Через какое-то время сформируется крупная амниотическая полость, в которую будет погружен эмбрион.

С началом 3-й недели беременности начинается дифференцировка клеток в специализированные органы и ткани — закладка всех органов. Первыми закладываются нервная трубка, сердце и половые гонады. На 21-й день беременности с помощью УЗИ можно фиксировать сердечные сокращения у эмбриона в пределах 110–130 уд./мин. Образование нервной трубки (выделение ее головного отдела), сердца и первых сосудов являются сигналом для одновременной закладки печени, трахеи, легких, первичной кишки, поджелудочной железы, первичной почки.

Начало эмбрионального периода (3-я неделя развития) совпадает с началом первой волны инвазии интерстициального цитотрофобласта и образованием нового круга кровообращения — маточно-плацентарно-плодового.

Период органогенеза, для которого характерны высокие темпы пролиферации, митотического деления, дифференцировки

клеток, синтеза белков, факторов роста требует оптимального кровотока, хорошего кровоснабжения, низкого сосудистого сопротивления.

На этапе гисто- и органогенеза включаются гены-регуляторы дифференцировки и роста органов, пространственного морфогенеза, поскольку в этот период происходят направленные процессы индукции, миграции (перемещения) пластов клеток, специализация одних, запрограммированная гибель других клеток. Исчезает часть клеток, капилляров, которые оказались не востребуемыми; ликвидируется хвост эмбриона. Жабры трансформируются в челюстные придатки; развитие половых органов по мужскому типу редуцирует мюллеровы протоки.

Процесс эмбриогенеза строго последовательный, сложный, интегративный. Поэтому прекращение развития беременности объясняют общим термином — «эмбриоплацентарная недостаточность», которая зависит от множества факторов, но главным фактором прогрессии развития остается генетический код человека.

Органогенез — это самый опасный период развития. Его спокойное естественное течение без воздействия повреждающих факторов обеспечивается синхронностью развития плаценты и плода.

Нарушение интегрированной системы мать—плацента—органы плода может привести к тяжелым порокам развития, несовместимым или (что хуже!) совместимым с жизнью плода. Ребенок может родиться с тяжелыми внешними и внутренними пороками развития и умереть либо сразу, либо через длительное время.

Развитие половых гонад у эмбриона мужского пола начинается рано с 3-й недели, одновременно с сердцем и нервной трубкой.

Первый этап образования половых гонад — это миграция недифференцированных зародышевых клеток из желточного мешка к половым валикам. Там они превращаются в гонадобласты, а целомический эпителий, покрывающий половые валики, трансформируется в герминативный эпителий. Гонадобласты, погружаясь в первичный герминативный эпителий, формируются в половые тяжи.

Гистологически половые гонады уже четко различимы, но пока представляют бипотентные клетки, способные стать яичком или яичником. Их структурная организация целиком определяется сигналами из области SRY, которая находится на Y-хромосоме. В этой области Y-хромосомы индуцируется ген, который называется «фактор детерминации мужского пола» (ФДМП). В его присутствии образуются клетки Сертоли, секретирующие антимюллеровый фактор, который подавляет развитие мюллеровых протоков. Яички плода сразу продуцируют мужской половой гормон — тестостерон.

Дальнейшая дифференцировка половых органов зависит от тестостерона. Если гормон яичка отсутствует, фенотип будет развиваться исключительно по женскому типу.

На четвертой неделе развития эмбриональный диск «сворачивается» в цилиндр, внутри которого в продольном направлении формируется кишечная трубка. В среднем сегменте кишечной трубки образуется соединение с вторичным желточным мешком.

С этого этапа и начинается органогенез. Первым органом плода является сердце. Его сокращения можно наблюдать с помощью УЗИ с 21-го дня от момента оплодотворения. Одновременно происходит нейруляция — образование нервной системы, и к концу этой недели у эмбриона имеются сегменты головного и спинного мозга. Головной мозг разделен на мозговые пузыри (передний, средний и задний). Одновременно формируется дыхательная система (2 зачатка легких), дифференцируется первичная почка (*mesonephros*) и мезонефральный (вольфов) проток.

Кроме сердца, нервной трубки, половых гонад в 4 недели развития у эмбриона четко видны зачатки верхних и нижних конечностей, взбухание области пульсирующего сердца (рис. 6).



Рис. 6. Эмбрион в 4 недели развития

Имеется 5 пар жаберных дуг. Конечно, жабры человеческому зародышу не нужны, но этот факт относят к биологическому закону развития: «Онтогенез повторяет основные этапы филогенеза». Повторение, конечно, не полное. Отверстия жаберных щелей вскоре зарастают. Из первой пары жаберных карманов развивается среднее ухо, из остальных — щитовидная и паращитовидные железы. Образуются глаза (век еще нет и глаза широко открыты), нос, носовые ходы.

Эмбрион растет и развивается быстро. С 4-й недели появляются первые сгибательные движения в латеральных направлениях. Движения совпадают с увеличением головного конца нервной трубки. В этот срок развития будущей головной мозг занимает почти половину нервной трубки. Прослеживается начало формирования спинномозговых нервов и узлов. В двухкамерном сердце возникает межжелудочковая перегородка и утолщения, из которых формируются предсердно-желудочковые (атриовентрикулярные) клапаны.



Рис. 7. Эмбрион в 5 недель развития

В 4 нед. в головном мозге возникают зачатки аденогипофиза, а затем гипоталамуса.

На пятой неделе развития наиболее интенсивно формируется головной отдел мозга плода (рис. 7). Образуются нервные волокна, идущие от органов к головному мозгу. Изолируются друг от друга прямая кишка и мочевого пузырь, трахея и пищевод. Дифференцируется мочеоловой синус. Растет в длину позвоночник, образуя первый изгиб. Усложняется строение поджелудочной железы. Интенсивно растут верхние и нижние

конечности, причем верхние — значительно быстрее. Дифференцированно обособляются половые валики, наблюдается миграция половых клеток к зачаткам гонад.

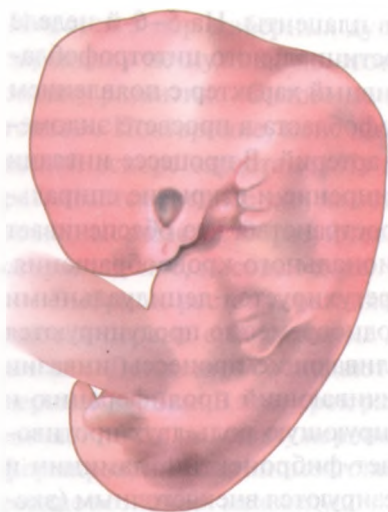
Усложняется строение сосудов плаценты. На 5–6-й неделе развития процессы инвазии интерстициального цитотрофобласта приобретают наиболее интенсивный характер с появлением клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в просвете эндометриальных сегментов спиральных артерий. В процессе инвазии цитотрофобласта происходит расширение и вскрытие спиральных артерий в межворсинчатое пространство, что обеспечивает начало и прирост маточно-эмбрионального кровообращения. Процесс этот весьма сложный, регулируется децидуальными клетками эндометрия, в которых одновременно продуцируются белки-регуляторы (РАРР-А), усиливающие процессы инвазии цитотрофобласта, и ТФР, ограничивающий пролиферацию и инвазию цитотрофобласта. Регулирующую роль двух противоположных процессов осуществляет фибронектин, ламинин и коллаген 4-го типа, которые синтезируются внеклеточным (экстрацеллюлярным) матриксом.

В результате инвазии цитотрофобласта возрастает кровоток и усиливается кровоснабжение эмбриона. Доказано, что процесс инвазии как бы дублируется со стороны внутреннего цитотрофобласта, который проникает через эндотелий в глубь мышечной стенки (внутрисосудистая инвазия), и со стороны якорных ворсин, которые не только плотно фиксируют ворсинчатое дерево плаценты, но и являются стволовыми клетками для образования интерстициального цитотрофобласта.

В первые 5–12 недель и в течение всего II триместра беременности инвазия интерстициального цитотрофобласта адаптирует сосудистую систему матки (в области плацентарного ложа) к интенсивному кровотоку в плаценте и кровоснабжению быстро развивающегося плода.

На **шестой неделе развития** продолжается быстрое структурное обособление головного и спинного мозга, усложняется строение нервных клеток, дифференцируется мозжечок (рис. 8). Развитие мозга сопровождается повышением двигательной активности эмбриона. Эмбрион на этом этапе роста сгибает и выпрямляет голову, совершает движения в сторону. Размеры головы преобладают над туловищем. Вырисовывается лицо человека. Верхние и нижние конечности приобретают явные различия. Сформированы локтевые и запястные зоны, четко различаются





**Рис. 8.** Эмбрион в 6 недель развития

пальцы на ногах и руках. Глаза по-прежнему широко открыты, в клетках сетчатки появился пигмент. Образовалась вилочковая железа. Сразу после ее образования она заселяется лимфоцитами плода.

Если в хромосомном наборе нет Y-хромосомы, то гонада развивается в яичник. Первичные половые клетки из желточного мешка перемещаются в кору гонады (мозговое вещество гонады дегенерирует). В отличие от мужских половых клеток, женские подвергаются митозу и мейозу, формируются овогонии, затем овоциты, которые к 20-й неделе развития покрываются клетками гранулезы и превращаются в примордиальные фолликулы. К семи неделям развития в яичнике присутствует до 7 млн половых клеток, большинство из которых подвергается обратному развитию. Половые органы эмбриона развиваются из разных протоковых систем. Мужские — из вольфовых, женские — из мюллеровых протоков.

Фактор детерминации мужского пола, находящийся на локусе SRY Y-хромосомы, подавляет образование мюллеровых протоков и стимулирует развитие вольфовых. Под влиянием фетального тестостерона из вольфовых протоков образуются придатки яичка, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Синтез тестостерона эмбриональными яичками не контролируется клетками формирующегося в эти же сроки гипоталамуса и гипофиза. Его индуцирует ХГ плацентарного генеза. При отсутствии антимюллерова фактора из мюллеровых протоков образуется матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища. Интересно подчеркнуть, что первоначально формируются шейка матки и внутренний слой миометрия. А значительно позже — к 20 нед. гестации образуются средний и наружный слои миометрия.



Формирование женской половой гонады и внутренних половых органов плода женского пола протекает на фоне высокого содержания эстрогенов материнского происхождения. И хотя считается, что для внутриутробного развития плода женского пола гормоны не являются столь необходимым, как тестостерон для образования мужских половых органов, тем не менее гормональные нарушения в сроки 6–12 нед. беременности могут вызывать отклонения в формировании фетальной матки.

Известно, что применение диэтилстильбэстрола, назначаемого при угрозе выкидыша в I триместре беременности, вызвало у ряда пациенток, внутриутробно подвергшихся этому воздействию, рак шейки матки и влагалища. На развитие плодов мужского пола диэтилстильбэстрол не влияет. Последствия повреждающих факторов, в том числе гормональных нарушений, могут проявиться только через 20–30 лет.

Внутриутробному воздействию диэтилстильбэстрола подверглись лица, родившиеся в период 1940–1980 гг., чьи матери во время беременности принимали этот синтетический эстроген для предотвращения выкидыша. Впоследствии выявлено, что диэтилстильбэстрол вызывает пороки развития матки, гипоплазию шейки, нарушение формы и структуры матки.

Механизм действия синтетических эстрогенов заключается в активации эстрогензависимых генов.

Тестостерон является основным андрогеном, синтезируемым яичком плода (как и у взрослого мужчины). Начало секреции тестостерона приходится на 5-ю неделю гестации. Тестостерон оказывает прямое стимулирующее влияние на вольфовы протоки, индуцируя развитие придатка яичка, семявыносящих протоков.

Воздействуя на мочеполовой синус, тестостерон определяет формирование мужского мочеиспускательного канала, предстательной железы, а его действие на уrogenитальный бугорок ведет к образованию наружных мужских половых органов. В эти сроки развития продуцируется дегидротестостерон, влияющий на формирование наружных половых органов по мужскому типу. Плод, подвергшийся воздействию дегидротестостерона в этот период, будет маскулинизироваться, независимо от его генотипического или гонадного пола. Напротив, отсутствие андрогенов приведет

к развитию женского фенотипа. Дегидротестостерон образуется из тестостерона с помощью фермента  $5\alpha$ -редуктазы.

Под влиянием неблагоприятных факторов в ранние сроки беременности (гормональные нарушения) возможен переход гена ФДМП на X-хромосому, и тогда развивается плод мужского пола с женским кариотипом 46XX или плод женского пола с мужским кариотипом XY. Ген ФДМП кодирует образование белка, который назван белок «цинковых пальцев» (ZFY) и способен произвести реверсию пола не только у плода, но и в юношеском и даже зрелом возрасте человека. У человека возникает стремление к изменению пола. Мутация гена может вызвать дисгенезию гонад. Иногда дисгенезия гонад развивается и при отсутствии мутации гена. Причины этой патологии не известны, возмож-

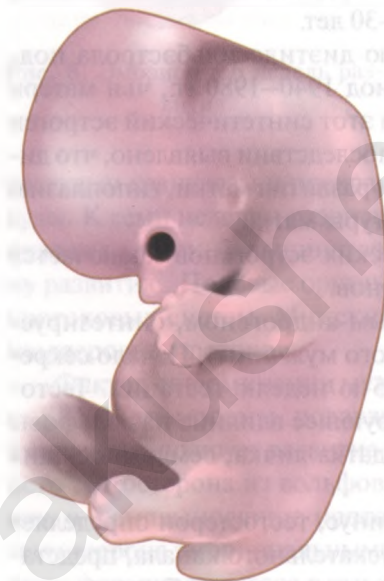


Рис. 9. Эмбрион в 7 недель развития

ны гормональные нарушения, вирусные инфекции, которые легко проникают через раннюю плаценту к эмбриону. Как правило, потомство у таких женщин бесплодно.

До настоящего времени не изучены основные причины мутации генов и их перемещения на хромосомах, в том числе возникновение «точковых мутаций». Генные мутации приводят к структурно-функциональным нарушениям в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, яичниках, вызывая отклонения в половой дифференцировке мозга (которая различается у плодов мужского и женского пола). Происходит реверсия пола, изменение сексуальной ориентации. Но все это может произой-

ти через много лет после рождения, когда ни мать, ни акушер не помнят, какие факторы могли стать причиной возникшего отклонения.

На **седьмой неделе развития** (рис. 9) значительно изменяются конечности эмбриона. Возрастает интенсивность маточно-плацентарного кровотока (МПК).

Клетки цитотрофобласта и гигантские многоядерные клетки периодически скапливаются в просвете спиральных артерий, предотвращая проникновение эритроцитов матери в кровоток плода. К этому времени вместо эритробластов в крови эмбриона циркулируют эритроциты. Клетки цитотрофобласта иногда движутся против тока крови, что указывает на их чрезвычайную активность.

Эмбрион (с образованием плацентарно-эмбрионального кровообращения) растет в этот период еще более интенсивно. За одну неделю (с 7-й до 8-й) эмбрион полностью утрачивает сомитон, превращаясь в плод с видоспецифическими особенностями человеческого организма. Формируется окончательная почка, надпочечники, мочеточники. Разделились пальцы на руках и ногах. Плод периодически подносит руки к лицу, его большой палец касается рта, при этом появляются сосательные движения. Глаза еще широко открыты. Веки еще не образовались. Сильно развиты надбровные дуги. Фазы сна сменяются короткими периодами активного состояния. Впервые наблюдаются изолированные движения рук (подносит их к лицу и к животу).

**Восьмая неделя развития** — последняя в периоде эмбриогенеза, в течение которого у эмбриона появляется все, чтобы считаться плодом. После 8 нед. развития (10 нед. акушерского срока беременности) эмбрион именуется плодом (рис. 10).

У плода появляется своя группа крови, имеется или отсутствует резус-фактор. В зонах головного мозга происходит дифференцировка первого слоя коры большого мозга, хотя их отростки еще коротки и клетки не контактируют друг с другом. Углубляются границы переднего, заднего и среднего мозга, четко прослеживаются границы продолговатого мозга. Все мозговые структуры интенсивно снабжаются кровью. Голова имеет округлую форму, размеры ее еще непропорционально большие, так как она занимает почти половину длины тела.

Окончание эмбрионального периода характеризуется дифференцировкой головного и спинного мозга, центрального отдела и периферической нервной системы.



**Рис. 10.** Эмбрион в 8 недель развития

Усложняются поведенческие реакции плода. Плод закрывает лицо руками, пытается сосать большой палец руки. В случае опасности (введение инструментов в полость матки) пытается уклониться в противоположную сторону. Плод заглатывает околоплодные воды, функционируют почки, в мочевом пузыре накапливается моча.

В 8 нед. беременности заканчивается первая волна инвазии цитотрофобласта. Все стенки спиральных артерий выстланы фибриноидом. Спиральные артерии матки, по сути, превращаются в типичные маточно-плацентарные артерии, обеспечивающие постоянный приток артериальной крови к межворсинчатому пространству.

Каждая опорная ворсина делится на 20 новых ворсин. Их число в 8 нед. в 3 раза превышает число ворсин 5-недельной плаценты. Появляются стромальные каналы, ориентированные вдоль хода некоторых ворсин, по ним циркулируют многоядерные клетки Кашенко—Гофбауэра, обладающие функцией плацентарных макрофагов.

Рост массы плаценты в I триместре опережает рост эмбриона (плода).

В 6–8 нед. беременности имеет место наиболее активный синтез ХГ, что совпадает с образованием ядер гипоталамо-гипофизарной области и формированием половых гонад. После 10 нед. беременности уровень ХГ в крови и моче снижается и остается постоянно низким до конца беременности, повышаясь на 5–10% в 32–34 нед. беременности. В эти же сроки возрастает проницаемость микроканалов плаценты. При многоплодной беременности содержание гормонов выше, пропорционально числу плодов.

Хорионический гонадотропин обладает важным для беременности свойством иммуносупрессии. Эмбрион, имеющий чужеродные отцовские гены, при отсутствии снижения клеточного иммунитета должен отторгаться из организма матери как чужеродный трансплантат. Однако чаще всего этого не происходит именно благодаря подавлению активности иммунной системы: ХГ обеспечивает иммунологическую толерантность, снижая риск иммунного отторжения плода в первые 12 недель беременности.

В последующие триместры беременности иммунодепрессантами являются плацентарные белки: трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеид (ТБГ), плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин (ПАМГ) и  $\alpha_2$ -микроглобулин фертильности (АМГФ).

В 6 нед. развития (на пике инвазии цитотрофобласта и интенсификации маточно-эмбрионального кровообращения) синтез всех гормонов, обеспечивающих рост и развитие плода, переходит от яичников к плаценте. Необходимо отметить, что с 6-й по 8-ю неделю беременности значительно возрастает синтез ПГЕ<sub>2</sub>, обладающего сосудорасширяющим, антиагрегантным и антикоагулянтным действием. Воздействие ПГЕ<sub>2</sub> после 8-й недели развития столь значительно, что снижается артериальное давление на 8–12 мм рт. ст. в общей системе гемодинамики матери.

Таким образом, период с 3-й по 8-ю неделю развития является наиболее значимым и ответственным.

Основными событиями данного периода являются следующие:

- эмбриогенез и построение структуры ранней плаценты;
- структурная организация всех органов с включением их функциональной активности;
- формирование фенотипа в соответствии с генотипом плода.

Половая принадлежность плода определяется набором хромосом: XX — женский, XY — мужской пол. Однако половые гонады и половые клетки первоначально имеют одинаковую организацию. Для формирования мужской половой гонады необходима не только Y-хромосома, но и ФДМП, подавляющий образование женских половых органов. Если Y-хромосома отсутствует, формируется только женский пол.

Половые органы плода мужского пола определяются воздействием тестостерона и дегидротестостерона. Нарушение гормональных соотношений в организме матери может привести к генетическим ошибкам в развитии плода.

### **1.3. РАННИЙ ФЕТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД (ОТ 9 ДО 12 НЕДЕЛЬ)**

После 8-й недели развития, когда произошла закладка всех органов, дифференцировка клеток и тканей, наступает период их интенсивного роста, функционального становления и усложнения специализации действия. С этого времени плод с каждой неделей роста оказывает все большее влияние на организм матери, которая является для него средой развития, условием существования и жизнеобеспечения.

Возрастает значение гормонов, синтезируемых плацентой и гонадами плода и их соотношение.

С **девятой недели** у плода формируются наружные половые органы в соответствии с генетическим набором хромосом, половой дифференцировкой гонад и образованием рецепторов на мембранах клеток вольфовых или мюллеровых протоков.

Формирование половых органов мужского пола происходит из вольфовых протоков, но для этого необходимы: наличие Y-хромосомы, антимюллеровый фактор, редуцирующий мюллеровы протоки, и тестостерон, продуцируемый яичками плода. При отсутствии этих факторов формируются наружные половые органы по женскому типу даже в отсутствие гонад. Гонады могут быть полностью или частично редуцированы в 5–6 нед. при утере хромосомы или воздействии каких-то неблагоприятных факторов (вирусное, лучевое повреждение).

Из мюллеровых протоков развивается шейка матки, внутренний слой миометрия тела фетальной матки, маточные трубы.

Половой бугорок превращается в клитор, лабиально-скротальные образования — в большие половые губы, уретральная складка — в малые половые губы. Из мочеполового синуса развивается нижняя треть влагалища.

Процесс образования и рост внутренних и наружных половых органов растягивается на весь ранний и среднефетальный период (до 18–20 нед. беременности).

При нарушении развития половых органов возможны аномалии и пороки формообразования: неполное слияние мюллеровых протоков приводит к образованию перегородки в матке, неполному формированию мочеиспускательного канала, ложному гермафродитизму.



**Рис. 11.** Плод в 9 недель развития

Длина плода в девять недель составляет 45–50 мм (рис. 11). Его головка округлой формы, непропорционально большая, на руках и ногах имеются пальцы. Кожа еще прозрачная. Глаза закрыты веками. Уши имеют правильную форму, но еще низко расположены. Ведет себя активно. Сгибает и разгибает голову, поворачивает ее, подносит руки к лицу. В эти сроки начинается формирование нёба, языка и верхней губы плода. Прикосновение рук к ротовому отверстию, по-видимому, имеет стимулирующее значение.

Следует особо подчеркнуть сложность I триместра, когда одновременно происходят процессы пролиферации, дифференцировки, митоза и мейоза клеток с запрограммированной клеточной гибелью (апоптоз).

Путем апоптоза ликвидируются ненужные, избыточные, лишние, мутантные или пораженные вирусом клетки. Апоптоз активируется или подавляется под действием как внутриклеточных сигналов, так и внешних, которые опосредуют свое действие через рецепторы. Характер ответа зависит от природы сигнала, специализации клеток, стадии дифференцировки, состояния системы репарации ДНК, активаторов или индукторов апоптоза.

Гормоны (эстрогены, тестостерон), интерлейкины, интерфероны, факторы роста, глюкокортикостероиды и др. могут играть роль либо индукторов, либо ингибиторов апоптоза. Для одних и тех же клеток они имеют разное воздействие в зависимости от уровня экспрессии, соотношения и кодируемых белков.

К концу I триместра беременности усложняется строение плаценты. Период плацентации, который характеризуется васкуляризацией ворсин и превращением вторичных ворсин в третичные, заканчивается к 10–12-й неделям беременности.

Интенсивно развивающийся ветвистый хорион полностью обеспечивает плод необходимыми питательными веществами, кислородом, гормонами и другими жизненно важными активными веществами.

Плацента, с одной стороны, тесно объединяет мать и плод, а с другой — обеспечивает определенную автономность развитию плода, синтезируя практически все гормоны женского организма, специфические белки беременности, ферменты, факторы роста, нейропептиды, релаксанты и стимуляторы.

Воздействие повреждающих факторов, в том числе химических соединений, физических факторов, некоторых лекарственных препаратов может легко нарушить сложный процесс развития человеческого организма, заложить основы патологии, которая проявится много лет спустя.

В течение **10–11-й недели развития** плод растет с каждым днем. Образовалась вилочковая железа, появились первые лимфоциты, выполняющие защитную функцию против чужеродных белков. В печени, почках плода образуются эритропоэтин, эри-



троциты и другие клетки крови. Формируется лимфатическая система. Развивается акт сосания. Губы складываются в трубочку, плод подносит большой палец ко рту, возникают движения, имитирующие акт сосания. Лицо плода имеет человеческие черты (рис. 12).

В десять недель у плода мужского пола отмечается максимальная продукция тестостерона. В это же время имеет место максимальная продукция ХГ, что совпадает с пиком его содержания в моче и в крови матери. Это свидетельствует о важной роли ХГ в начальном периоде половой дифференцировки гипоталамуса.



Рис. 12. Плод в 10 недель развития

Фетальные яичники плодов женского пола не способны продуцировать эстрогены и прогестерон, но они выделяют фермент, отсекающий сульфатную группу от стероидов, синтезируемых плацентой. Образовавшийся свободный прегненалон превращается в стероиды (дигидроэпиандростенон и андростендиол). При действии повреждающих факторов возможно нарушение развития наружных половых органов плода.

Маскулинизация плода женского пола может произойти, если в крови матери чрезмерно повышено содержание андрогенов. Половой бугорок превращается скорее в половой член, нежели в клитор, а половые губы примут вид мошонки.

Этот процесс заканчивается в 12 нед. гестации. Причинами гиперандрогении и маскулинизации женского плода могут быть: гиперплазия коры надпочечников у матери, применение во время беременности андрогенных прогестагенов (норэпистерон) или других препаратов, содержащих андрогенную группу.

Возможна неполная маскулинизация плодов, следствием которой является ложный гермафродитизм. Ее причинами являются:

- мутация рецепторного аппарата;
- нечувствительность половых клеток к андрогенам;
- смешанная дисгенезия гонад;
- тестикулярная недостаточность;
- отсутствие или недостаток фермента  $5\alpha$ -редуктазы, который превращает тестостерон в дегидротестостерон, необходимый для формирования наружных половых органов.

Также у плода до 12-недельного срока гестации возможно формирование врожденной гиперплазии коры надпочечников. В результате ферментативного дефекта (чаще всего это отсутствие 21-гидроксилазы) происходит повышение продукции стероидных предшественников андрогенов. Причины врожденной гиперплазии коры надпочечников носят аутосомно-рецессивный характер.

Эта патология может быть диагностирована в пренатальном периоде, если по данным амниоцентеза и хромосомному набору плод принадлежит к женскому типу, а при УЗИ визуализируются половые органы мужского пола. Зондом ДНК хорионических ворсин можно определить отсутствие или наличие гена 21-гидроксилазы. В таких случаях матери назначают дексаметазон, позволяющий предотвратить неполную маскулинизацию мужского плода и в дальнейшем избежать тяжелых потрясений и хирургических вмешательств.

Одновременно с гениталиями плода происходит структурно-функциональная организация и обособление других эндокринных органов, а также начинается гистогенез структур головного мозга, точнее гипоталамо-гипофизарной системы (обособление гипоталамуса, развитие сосудистой сети, закладка ядер).

Щитовидная железа обладает слабой гормональной активностью, но уже продуцирует йодтиронины.

В эти же сроки отмечается функциональная активность клеток гипофиза и надпочечников плода.

В двенадцать недель беременности длина плода достигает 87–90 мм (рис. 13). Его масса составляет 45–50 г. В ответ на сфокусированное раздражение матки отмечается двигательная реакция плода. Отчетливо регистрируются поверхностные дыхательные движения грудной клетки, функционируют органы пищеварения и мочевыделения (в мочевом пузыре накапливается моча). Частота сердечных сокращений составляет 150–160 уд./мин.



Рис. 13. Плод в 12 недель развития

Таким образом, основными этапами раннего плодового периода в I триместре беременности являются:

- образование всех органов и в первую очередь — сердца, головного и спинного мозга, половых гонад;
- образование первых органов защиты от инфекции (вилочковая железа, продуцирующая Т- и В-лимфоциты, очаги плодового кроветворения в печени, почках);
- формирование внутренних половых органов в соответствии с генетическим набором хромосом и гормональным воздействием половых гонад;
- формирование нёба;
- разделение мочеполовой диафрагмы;
- дифференцировка внутренних и наружных половых органов;
- гистогенез высших отделов головного мозга (закладка ядер гипоталамуса и гипофиза), но еще без объединенного их взаимодействия;
- в I триместре беременности образуется функциональная система: мать—плацента—плод.

**Фетоплацентарная система** — это структурно-функциональное и биологическое единство, обуславливающее дальнейшее развитие беременности, рост плода и определяющее основы здоровья. Это единство уходит корнями в пренатальное развитие человека.

В раннем фетальном периоде начинается интенсивный синтез плодовых простагландинов ( $E_2$ ), благодаря которым снижается артериальное давление на 8–12 мм рт. ст. в общей системе гемодинамики матери. С этого срока беременности плод с каждой неделей своего развития оказывает все большее влияние на организм матери.

#### 1.4. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ В I ТРИМЕСТРЕ

Плацента полностью обеспечивает возрастающие потребности развивающегося плода. Ее функции усложняются. В первую очередь через плаценту осуществляется питание плода. Переход питательных веществ из крови матери в кровь плода через барьер хориальных ворсин происходит не только на основе физических законов диффузии. Имеет место процесс активного отбора, который можно сравнить с функцией всасывающего эпителия кишечника. Резорбированные из материнской крови вещества расщепляются под действием ферментов плацентарной ткани, а затем преобразуются в свободные аминокислоты.

Дыхательная функция плаценты осуществляется путем обмена газов между кровью матери и кровью плода. Кислород из материнской крови, циркулирующей в межворсинчатых пространствах, диффундирует через эпителий и строуму хориальных ворсин в стенку капилляров пупочных сосудов и далее поступает в кровь плода. Кровь плода, поступающая по артериям пуповины в капиллярную сеть ворсин, подобным образом отдает углекислый газ в материнскую кровь.

Плацента выполняет роль органа выделения. Продукты плодового метаболизма и продукты его жизнедеятельности (благодаря кровообращению плода) элиминируются через плаценту, попадают в материнский кровоток и выводятся через мочевыделительную систему. Таким образом, при беременности возрастает нагрузка на функцию почек матери.

Благодаря транспортной функции плаценты, от матери к плоду переходят иммуноглобулины, а от плода к матери — альфа-фетопротеин (АФП) — белок с мощной иммуносупрессивной активностью, а также глюкокортикостероиды, синтезируемые надпочечниками плода и клетками трофобласта.

К концу I триместра беременности возрастает защитная функция плаценты. Плацента предохраняет плод от вредных воздействий со стороны организма матери. Это сорбция анти-НЛА-антител, направленных к отцовскому НЛА-гаплотипу.

Плацента продуцирует гормоны с иммуносупрессивной активностью, а также ИЛ, цитокины, ПГЕ<sub>2</sub>, ХГ, ТБГ.

С первых дней беременности продуцируется ПГЕ<sub>2</sub> и оказывает огромное влияние на становление супрессорного механизма, подавляя активность рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах.

Хорионический гонадотропин оказывает локальную иммуносупрессию, формируя толерантность к зиготе сразу же после ее оплодотворения. Происходит перестройка клеточного звена иммунной системы: увеличивается продукция Т-супрессоров, уменьшается иммунорегуляторный индекс. Это проявляется уже в I триместре беременности и сохраняется до последних ее недель. Супрессивный механизм направлен только против отцовского НЛА-гаплотипа. Интересно подчеркнуть, что максимальному снижению числа Т-хелперов предшествует пик концентрации ХГ в крови матери.

Таким образом, к иммуносупрессивным факторам при беременности относятся:

- отсутствие на трофобласте классических антигенов системы HLA;
- наличие на трофобласте антигенов HLA локуса G;
- адсорбирующая роль плаценты анти-НЛА-антител;
- локальная супрессия всего плацентарного ложа за счет синтеза гормонов и белков беременности (ХГ, плацентарный лактоген (ПЛ), ТБГ, прогестерониндуцирующий фактор), предупреждающие отторжение плода как алло-трансплантата.

Важно отметить, что I триместр представляет собой сложный период, в который происходит закладка органов, отдельных групп клеток, тканей, дифференцировка клеток. Эти процессы

не совпадают друг с другом по времени. В этой связи I триместр следует отнести к критическому.

К концу I триместра беременности (10–12 нед.) плацента полностью сформирована и оптимально обеспечивает потребности интенсивно растущего плода.

В субплацентарной зоне сформирован коллектор сосудов. Плацента действует как провизорный эндокринный орган. Роль изолированных симпластов и множества так называемых почек до настоящего времени окончательно не выявлена. Предполагают, что это своеобразная форма «упаковки» комплекта гормонов, обеспечивающих иммунологическую толерантность в организме матери. Однако нельзя исключить, что это антигены плода, необходимые для взаимодействия с организмом матери. Антигенная плодовая стимуляция обеспечивает изменения органов и систем во время беременности.

### **1.5. ФАКТОРЫ, ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ПЛОД**

Известно, что обмен информации между матерью и плодом осуществляется с помощью гуморальных факторов и антигенов. Антигенная стимуляция со стороны материнского организма способствует развитию соответствующих органов у плода. Поэтому при наличии органического заболевания у матери возможно нарушение развития одноименного органа у плода. Один и тот же повреждающий фактор, но действующий в разные сроки беременности, вызывает различные пороки и аномалии развития плода. Разные повреждающие воздействия, но действующие в одно и то же время, вызывают однотипные поражения. После 12 нед. гестации воздействие различных неблагоприятных факторов вызывает чаще всего не крупные пороки и аномалии развития, а функциональную несостоятельность органов и систем, которая может проявиться после рождения и в отдаленные периоды жизни.

Весь I триместр опасен в связи с тем, что происходит становление связей между матерью, плацентой и плодом. Связи эти в ранние сроки беременности еще непрочные.

До настоящего времени еще не известно, под воздействием каких именно экзо- и эндогенных факторов произошло пре-

крашение развития беременности или формирование порока развития плода в отдельных клинических наблюдениях. Этих факторов множество.

Факторы, которые могут повредить плод в I триместре беременности:

- талидамид;
- андрогены (производные 19-норстероидов);
- тетрациклины;
- амитриптилин;
- диэтилстильбэстрол;
- кофеин (в повышенных дозах);
- индометацин (индуцирует синтез простагландинов);
- ультрафиолетовое облучение (усиливает мутагенный эффект);
- аспирин (вызывает дефекты лица, задержку физического развития);
- ретинол (витамин А) в повышенных дозах;
- дисфункциональные расстройства:
- недостаточность йода;
- недостаточность питания;
- сахарный диабет;
- патология окружающей среды;
- вредные привычки;
- инфекция и антиинфекционные химиопрепараты, которые могут быть назначены во время беременности.

Итак, в I триместре беременности происходит интенсивная дифференцировка тканей, формирование органов и внешнего облика плода. В этом периоде развития плода особенно опасно влияние физических, химических (фармпрепараты, ксенобиотики), биологических (вирусы) факторов. Имеет место высокий риск генных и хромосомных мутаций, формирование врожденных пороков органов.

В процессе развития зародыша, эмбриона, плода его органы и системы подвергаются структурно-функциональной перестройке, замене молодых (эмбриональных) на более зрелые тканевые элементы, белки, ферменты.

Генетическая программа обеспечивает весь внутриутробный цикл индивидуального развития, сохраняет последовательность

переключения и депрессию тех или иных генов, контролирующих смену периодов развития плода. Гены переключения контролируют чередование фаз дифференцировки и пролиферации клеток развивающегося организма, при этом соотношение процессов апоптоза и пролиферации позволяет сохранить запрограммированное число клеток в органах плода. Вмешательства «извне» могут изменить соотношение этих процессов, вызвать гипоплазию или гиперплазию тканей. При этом в процессе внутриутробного развития возникают периоды преобладающего влияния внешне-средовых факторов над генетической программой (критические периоды развития плода), и тогда для отдельных клеток, органов, систем нарушается заданная траектория развития.

Термин «критические периоды развития» введен для характеристики тех фаз внутриутробной жизни, когда эмбрион и плод особенно чувствительны к повреждающим экзогенным воздействиям и формированию врожденных пороков развития.

Задержка процессов переключения генов, связанная с воздействием вредных факторов среды, может привести к гетерохронии развития отдельных органов или физиологических систем (структурно-функциональные нарушения почек, печени, яичников и др.).

Проявлением такого эффекта служит гетерохронная дисплазия (отставание дифференцировки тканевых структур от хронологического возрастного развития). В постнатальном и более старшем возрасте сохраняются клетки эмбрионального типа (гетерохронная дисплазия мозга, почек, яичников, матки), что нередко приводит к образованию опухолей.

## **1.6. ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Более 50% беременных принимают медикаментозные препараты в первые 3 месяца беременности. При этом около 18–20% женщин используют одновременно более 4–5 препаратов. В среднем длительность их применения составляет 3–4 нед. Чаще всего используют соединения железа, витамины, успокаивающие, обезболивающие, диуретики, гормоны, антибиотики, седативные, снотворные, пищевые добавки. Многие препараты имеют много-



## 1.6. Применение лекарственных средств в I триместре беременности

компонентное действие, высокую химическую активность, побочные эффекты, подавляют иммунную систему и синтез специфических белков беременности. Особенности воздействия некоторых лекарственных средств на плод в I триместре беременности представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Особенности воздействия некоторых лекарственных средств на плод в I триместре беременности

Вид лекарственного средства	Воздействие на плод
Спазмолитики (дибазол, папаверин)	Безвредны
Сульфат магния в больших дозах	Может вызывать угнетение ЦНС
Симпатолитики (изобарин, октадин)	Могут быть причиной ортостатического коллапса у женщин
Производные $\alpha$ -метилдофа (допегит, альдомет) и клонидина (гемитон, каптапресан)	Снижают уровень серотонина в мозге плода
Препараты раувольфии (резерпин, ратунатин)	Истощают депо катехоламинов у матери и плода
Ганглиоблокаторы (пентамин, бензогексоний)	Атония кишечника, мочевого пузыря
$\alpha$ - и $\beta$ -адреноблокаторы	Безвредны
Антагонисты АПФ (капотен, энап)	Беременным противопоказаны (опасность почечной недостаточности у новорожденных)
Нитроглицерин	Не противопоказан
Антагонисты ионов кальция	Не противопоказаны
Салуретики	Малоэффективны во время беременности, снижают ОЦК, вызывают гиповолемию
Урегит в I триместре	Может повредить орган слуха
Верошпирон, диакарб	Способствуют формированию пороков развития рук (можно применять во II и III триместрах)
Ацетилсалициловая кислота	В I триместре беременности возможно тератогенное и эмбриотоксическое действие
Кортикостероиды	В ранние сроки беременности могут вызвать расщепление твердого нёба, атрофию коры надпочечников

Лекарства иногда назначают без ясного представления о направленности их действия на молекулярном, клеточном и субклеточном уровне, особенно в период эмбриогенеза и раннего развития плода. Отсюда — риск генных мутаций, изменений хромосом, нарушения апоптоза или нормального процесса деления клеток, ионного состава клеток, торможение активности ферментов и т.д.

В 1961 г. разразилась талидамидная катастрофа. Мир заговорил о лекарственных эмбриопатиях в связи с возникшей в ряде стран Европы и Америки врожденных пороков конечностей у детей, если их матери в ранние сроки беременности (4–8 нед.) принимали снотворный препарат — талидамид. В другие сроки препарат не оказывал отрицательного воздействия.

В зависимости от влияния лекарственных средств на плод они разделены на категории (табл. 2).

Следует отметить, что медикаменты, которые можно отнести к категории «А», практически отсутствуют.

К категории «В» относятся водорастворимые витамины, микроэлементы, антациды, слабительные (касторовое масло, фенолфталеин, семена сенны), противоязвенные препараты (циметидин, ранитидин, сукралфат, гипотензивные (метилдофа, пиндолол)).

В категорию «С» входят фенотиазин, имодиум, слабительные, сульфат магния в растворе, ферменты поджелудочной железы, атропин, барбитураты, кортикостероиды, салицилаты, трихопол, диуретики (петлевые и калийсберегающие), гипотензивные (атенолол, нитропруссид натрия, исрадипин), антибиотики (все пенициллины, цефалоспорины, макролиды), нитрофураны, противогрибковые препараты (нистатин).

Категорию «D» составляют суммарные алкалоиды раувольфии, ингибиторы АПФ, сульфаниламиды, в том числе антидиабетические, тетрациклины, левомецетин, хинолоны, аминогликозиды, диазепам, тиазидные диуретики.

В категорию «Е» входят средства для рассасывания камней желчного пузыря, соли лития, препараты золота.

В I триместре нельзя применять метронидазол, анальгин, ацетилсалициловую кислоту, индометацин, антигистаминные средства, барбитураты, витамины в больших количествах. Кор-

## 1.6. Применение лекарственных средств в I триместре беременности

тикостероиды в ранние сроки беременности могут вызвать расщепление твердого нёба, при длительном применении могут вызвать атрофию коркового вещества надпочечников. Ацетилсалициловая кислота оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие (врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа).

Таблица 2

### Категории лекарственных средств в зависимости от их влияния на плод

Категория	Определение
А	В результате строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах)
В	Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено
С	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное воздействие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. Однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственных средств у беременных может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
Д	Имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственных средств на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственных средств у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
Е	Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственных средств на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Риск, связанный с применением лекарственных средств у беременных, превышает потенциальную пользу

Антиинфекционные препараты действуют по-разному, и применять их надо с осторожностью (табл. 3).

Таблица 3

**Особенности применения и действие антиинфекционных препаратов во время беременности**

Препарат	Предосторожности в применении	Особенности действия при беременности
<i>Антибактериальные препараты</i>		
Пенициллины		Проходят через плаценту, однако неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. При беременности увеличен клиренс пенициллинов
Амоксициллин	С осторожностью	Проникает через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет
Ампициллин	»	Быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижает как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике. Эстриол мочи используется для оценки состояния фетоплацентарной системы, снижение его уровня может быть признаком дистресс-синдрома
Бензилпенициллин	»	Проходит через плаценту, особенно в I триместре беременности. Применение бензилпенициллина на ранних стадиях беременности может повышать сократительную активность матки и увеличивать число спонтанных абортов. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Карбенициллин	»	Проходит через плаценту в высоких концентрациях
Цефалоспорины		Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Цефадроксил, цефазолин, цефалексин	»	Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Цефаклор, цефуросим	»	Быстро проходят через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено

Препарат	Предосторожности в применении	Особенности действия при беременности
Цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон, цефепи	»	Проходят через плаценту, особенно хорошо цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Карбопенемы, меропенем	»	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют. Исследований у человека не проведено
Макролиды		Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось. Ряд препаратов применяется в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза
Азитромицин	С осторожностью	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Джозамицин	С осторожностью / Запрещено	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Кларитромицин	Запрещено	Безопасность применения при беременности не определена. Есть данные об эмбриотоксическом действии у животных
Эритромицин	С осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Проходит через плаценту в низких концентрациях. Во время беременности противопоказан эритромицина эстолат
Аминогликозиды		Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности
Гентамицин	По жизненным показаниям / С осторожностью	Проходит через плаценту в средних концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось
Канамицин	Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности

Продолжение табл. 3

Препарат	Предосторожности в применении	Особенности действия при беременности
Неомицин	Запрещено / С осторожностью	Данные о безопасности отсутствуют
Стрептомицин	Запрещено в I триместре, в остальных — по жизненным показаниям / С осторожностью	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности
<i>Тетрациклины</i>		
Доксициклин, тетрациклин	Запрещено	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности
Хинолоны / Фторхинолоны		Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности
Левифлоксацин	Запрещено	Нет данных
Ломефлоксацин	»	»
Моксифлоксацин	»	»
Офлоксацин	»	Проходит через плаценту в высоких концентрациях
Оксолиновая кислота	»	Нет данных
Гликопептиды		Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным показаниям
Ванкомицин	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных

## 1.6. Применение лекарственных средств в I триместре беременности

Продолжение табл. 3

Препарат	Предосторожности в применении	Особенности действия при беременности
<i>Линкозамиды</i>		
Клиндамицин, линкомицин	Запрещено	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода
Нитроимидазолы		Проходят через плаценту, данные о частоте врожденных дефектов противоречивы, не исключено повреждающее действие на плод в I триместре
Метронидазол	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий
Тинидазол	»	Нет данных
Орнидазол	»	»
Секнидазол	»	»
Нитрофураны		Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено
Фуразидин	Запрещено	Нет данных
Фуразолидон	С осторожностью	»
<i>Препараты других групп</i>		
Нитроксолин	Запрещено	Нет данных
Диоксидин	»	»
Сульфаниламиды	С осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы

Окончание табл. 3

Препарат	Предосторожности в применении	Особенности действия при беременности
		крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может приводить к поражению мозга плода
<i>Противогрибковые препараты</i>		
Нистатин	С осторожностью	Нет данных
Флуконазол	Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
<i>Противовирусные препараты</i>		
Ацикловир	С осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено
Валацикловир	»	»

Витамины в I триместре могут принести не пользу, а вред, если их назначать в больших дозах выше среднесуточных. Данные о возможном негативном влиянии витаминов на плод в I триместре представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Возможное негативное влияние витаминов  
во время беременности**

Витамин	Действие
С	Может вызвать смерть эмбриона (плода), самопроизвольные выкидыши
А (ретинол)	Может быть причиной множественных пороков развития (ЦНС, глаза, небо)
Е (токоферола ацетат)	Может вызвать пороки ЦНС, глаз, скелета
РР (никотиновая кислота)	Смерть эмбриона (плода)
Д (при передозировке)	Кальцификация органов плода
К (викасол)	Способен вызывать гемолиз эритроцитов, пороки развития ЦНС, скелета

Со второго триместра витамины безопасны.



Акушеры слишком и не всегда обоснованно назначают гормональные препараты при угрозе самопроизвольного выкидыша, особенно в ранние сроки беременности (периоды бластогенеза, эмбриогенеза и ранний фетальный), полагая, что самой частой причиной выкидыша является дефицит прогестерона, а гормональная терапия как бы усиливает процессы пролиферации и секреторной трансформации эндометрия. Но все доказательства эффективности гормональной терапии субъективны и неоднозначны.

В последние годы появляется все больше сообщений о возможном влиянии гормонов на внутриутробное развитие плода и об отсутствии серьезных объективных доказательств недостаточности лютеиновой фазы в генезе невынашивания, и, наконец, о неоднозначном действии натуральных и синтетических эстрогенов и гестагенов.

Аутоиммунная патология, разрушающая тот или иной орган или систему, в последние годы поражает человека не только пожилого возраста, что понятно, потому что болезни, стрессы, неблагоприятные внешние факторы вызывают соматические мутации, но и детей. Растет число детских онкологических заболеваний. Не является ли это следствием нарушений во внутриутробном развитии в ответ на множество факторов, в том числе и гормональных, поскольку рецепторы к гормонам у плода присутствуют.

Вспомним, что применение диэтилstilьбэстрола в I триместре при угрозе самопроизвольного выкидыша вызвало у ряда молодых женщин, подвергнутых внутриутробно этому воздействию, рак шейки матки и влагалища, а прегнин, используемый с этой же целью, способствовал маскулинизации и ложного мужского гермафродитизма у новорожденных девочек.

В настоящее время продолжают активно рекомендовать применение синтетических прогестинов, несмотря на возможный риск повреждения плода. Следует принимать во внимание, что использование синтетических прогестинов предусматривает их более сильный и длительный эффект на женский организм, но для беременной женщины и внутриутробного плода это может повысить риск андрогенизации плода женского пола, торможение тестикулярного синтеза тестостерона и дигидротестостерона у плодов мужского пола.

Строение молекулы синтетических гормонов таково, что они прочно и надолго связываются с соответствующими рецепторами, а для меняющейся ситуации при внутриутробном развитии плода это не может быть физиологичным. Более высокое содержание андрогенов в синтетических гестагенах подавляет фермент  $5\alpha$ -редуктазу, под воздействием которой из тестостерона образуется дегидротестостерон, необходимый для образования наружных половых органов у плода мужского пола. Применение синтетических прогестинов сопряжено с риском гиперандрогении для плода женского пола и торможением тестостерона у плода мужского пола.

Экзогенно вводимые (неконтролируемые) синтетические гормоны могут нарушить физиологический баланс прогестерон — эстрадиол — тестостерон — дигидротестостерон — альдостерон — кортизол, а также образование к ним рецепторов в тканях плода и гормонозависимых тканей материнского организма. Чрезмерно сильная стимуляция плодовых ГАМК-рецепторов в структурах головного мозга может нарушить половую дифференцировку гипоталамо-гипофизарной системы во внутриутробном периоде, что в постнатальной жизни станет источником ряда половых и сексуальных дисфункций и инверсий.

В акушерской практике вряд ли следует отклоняться от физиологической естественности развития беременности и использовать введение синтетических гормональных препаратов, не контролируя их действие и концентрацию в крови матери и плода.

На введение извне любого гормона, являющегося чужеродным антигеном, образуются защитные антитела, которые нередко формируют состояние аутосенсibilизации. Примером этому служит сенсibilизация к ХГ, которую, по-видимому, создали искусственно, назначая препараты, обладающие гонадотропным действием. Необходимо также отметить, что синтетические прогестины нарушают метаболизм глюкозы, липидов, антиагрегантную функцию эндотелия, синтез  $5\alpha$ - и  $5\beta$ -редуктазы (ферментов плодовых гонад).

Следует подчеркнуть свойства естественного прогестерона, которыми не обладают синтетические гестагены. Натуральный прогестерон регулирует уровень андрогенов у плода, блокируя

действие его излишнего количества, является основным субстратом для синтеза тестикулярного тестостерона и, наконец, снижает тонус и сократительную активность миометрия.

Синтетические прогестины могут даже усиливать угрозу преждевременного прерывания беременности, так как, с одной стороны, оказывают чрезмерно сильное стимулирующее влияние на стероидогенез плода, а с другой — воздействуют на эндотелиоциты, миоциты, возбуждая их сократительную активность.

Во время беременности небезопасно применять транквилизаторы и психотропные препараты, которые проникают через плацентарный барьер и каким-то образом подавляют образование структур мозга, регулирующих силу и характер эмоций. Понимаем ли, почему один ребенок с рождения спокойный, радостный, веселый, а другой — своенравный, упрямый. Мы мало знаем о природе эмоций. Единичные исследования и наблюдения свидетельствуют о том, что если беременная женщина принимала транквилизаторы, ее ребенок не сумеет стать писателем, художником, композитором, так как не развивается способность к сопереживанию (эмоциональная тупость).

Обнаружено, что транквилизаторы и психотропные лекарственные средства, воздействующие на плод, нарушают продукцию эндорфинов — нейропептидов, вызывающих ощущение радости. Ребенок, по-видимому, рождается с каким-то эмоциональным профилем, который составляет основу его личности.

Фармакокинетика лекарственных средств во время беременности изменена по ряду причин:

- задержка лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте и нарушение их метаболизма в печени матери;
- накопление лекарственных средств в печени плода;
- повышение концентрации в крови матери и плода свободно циркулирующих биологически активных форм лекарственных средств;
- способность проникновения через плаценту к плоду практически всех лекарственных средств. Исключение составляют лишь крупномолекулярные соединения, например гепарин.

Наиболее высокий риск повреждения отмечается в период эмбриогенеза (3–8 нед. развития), хотя первые 2 нед. после за-

чтения также опасны из-за возможности генетических мутаций соматических и половых клеток.

Следует принимать во внимание, что у беременных женщин концентрация лекарственных средств в крови не соответствует стандартным. Это обусловлено увеличением скорости клубочковой фильтрации почек, снижением связи препаратов с белками крови, периодами повышения трансплацентарной диффузии, природа которых не совсем ясна.

Следует также учесть, что во время беременности имеет место ухудшение детоксикационной функции печени.

Сохранение физиологического течения беременности с помощью рационального питания, здорового образа жизни без каких-либо медикаментозных препаратов способствует отбору оптимальных генных комплексов, которые повышают устойчивость плода — новорожденного — ребенка — взрослого человека к различным заболеваниям, инфекциям и повреждающим факторам. Здоровых детей чаще рожают здоровые родители.

Мы недостаточно хорошо осведомлены о воздействии внешних факторов риска, в том числе многих лекарственных препаратов на комбинацию генов во внутриутробном периоде развития человека. Бельгийский ученый Андре ван Стейртгем в 2002 г. впервые высказал сомнение в целесообразности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) яйцеклеток теми единичными сперматозоидами, которые можно обнаружить у почти бесплодного мужчины, так как более 60% рожденных при этом детей имеют хромосомные аномалии, вплоть до полной утери Y-хромосомы или нарушения участков генома. Естественно, что это потомство было уже абсолютно бесплодным. Мы должны задуматься о целесообразности сохранения беременности «во что бы то ни стало», о возможности столь широкого назначения лекарственных препаратов в I триместре беременности, о причинах столь большого количества больных новорожденных и детей, которые рождаются в наше время.

Согласно современным представлениям о биологии развития человеческого организма, в каждой клетке зародыша часть генетического материала активно развивается, преобразуя стволовые клетки в специфические, а часть генетической информации подавляется (замирает) до поры до времени. В период развития

того или иного органа работают лишь те гены, которые в данный момент нужны.

Нарушение внутриутробного гомеостаза (постоянства среды развития) может привести к изменению генома, нарушению скорости закладки и роста того или иного органа, формообразовательных процессов. В ходе эмбриогенеза и в раннем фетальном периоде I триместра беременности происходит выборочное изменение активности генов: только что работавшие гены «замолкают» и нередко навсегда. Другие гены, напротив, включаются в активную деятельность, кодируя нужные белки. Смысл этих процессов понятен. Зачем зародышу или плоду синтезировать белки хрусталика и пигмент радужки глаза, если глаз еще не образовался, хотя гены этих белков уже находятся в каждой клетке органа зрения.

До настоящего времени мало изучены вопросы воздействия лекарственных препаратов на процессы апоптоза, которые играют огромную роль в сохранении строго кодированного количества клеток для каждого органа. Апоптоз (запрограммированная гибель, исчезновение лишних клеток) в процессе развития плода необходим для сохранения видоспецифического формообразования каждого органа и их взаимодействия друг с другом.

В I триместре беременности следует назначать так мало медикаментозных препаратов, как только это возможно! Мировая литература утверждает, что 5–8% пороков развития у плода и новорожденного можно связать с воздействием лекарственных средств.

В период бласто- и эмбриогенеза следует избегать назначения лекарственных препаратов.

### **1.7. ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ В I ТРИМЕСТРЕ**

Первый триместр является решающим в прогнозировании исхода беременности для матери и плода. В этой связи необходимо углубленное обследование состояния здоровья женщины и выявление факторов пренатального риска. Первый осмотр выполняют до 12 нед. беременности. Далее график обязательных осмотров включает сроки беременности: 20–24 нед., 36–38 нед., 40–41 нед.

Основные задачи обследования в I триместре следующие.

- Установление наличия беременности, определение ее срока, дату предполагаемых родов. При необходимости вопрос о сроке беременности решают с учетом данных УЗИ.
- Обследование состояния здоровья беременной женщины для выявления факторов риска развития осложнений матери и плода. После первого осмотра врачом акушером-гинекологом беременную направляют к терапевту, который осматривает ее во время беременности дважды (в ранние сроки и в 30 нед. беременности). Беременную также консультируют и другие специалисты (стоматолог, окулист, оториноларинголог и, по показаниям, другие специалисты).
- Решение вопроса о возможности сохранения или рекомендации прерывания беременности, если она угрожает жизни или представляет опасность рождения больного неполноценного ребенка.
- Составление индивидуального плана обследования и проведения алгоритма пренатального мониторинга.
- Рекомендации по рациональному питанию, соблюдению режима труда и отдыха, психологической подготовке к материнству.
- Профилактика и лечение осложнений во время беременности.

### **1.7.1. Задачи и направления исследований беременных в I триместре**

При первом общении врача с беременной женщиной необходимо следующее:

1. а) выявить особенности анамнеза (семейного, гинекологического, акушерского). При ознакомлении с семейным анамнезом следует выделить наличие у родственников сахарного диабета, гипертонической болезни, туберкулеза, психических, онкологических заболеваний, многоплодной беременности, наличие в семье детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Акушерско-гинекологический анамнез включает сведения об особенностях менструального цикла, количестве

беременностей, интервалах между ними, исходах родов, массе новорожденных, развитии и здоровье детей. Необходимы также данные об абортax и их осложнениях, перенесенных операциях, гинекологических заболеваниях, бесплодии. Важно выявить, не было ли лапароскопических операций, в том числе удаления миоматозных узлов;

б) перенесенные и сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты, наличие аллергии. Необходимо получить сведения о таких перенесенных заболеваниях, как краснуха, токсоплазмоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, хронический тонзиллит, болезни почек, легких, печени, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, онкологической патологии, повышенной кровоточивости, операциях, переливании крови, аллергических реакциях. Важно выяснить, не состоит ли женщина на учете у специалистов по поводу каких-либо заболеваний;

в) характер работы, образ жизни, вредные привычки, профессиональные вредности.

2. Провести общеклиническое и специальное (гинекологическое и акушерское) обследование. При первом осмотре беременной оценивают рост, характер телосложения, массу тела, размеры таза. Измеряют артериальное давление на обеих руках, исследуют состояние сердца, органов дыхания, щитовидной и молочных желез, печени, органов брюшной полости. Обязательным является влагалищное исследование (осмотр шейки матки и влагалища при помощи зеркал, величина матки, ее консистенция, тонус, область придатков). В 10 нед. беременности необходимо зафиксировать артериальное давление. При нормальном развитии беременности оно должно быть в пределах 120/80–115/70 мм рт. ст. Наличие гипертензии в этот срок является основанием для углубленного обследования на предмет почечной патологии или наличия гипертонической болезни, а также о возможности сниженной продукции ПГЕ<sub>2</sub> (первичная плацентарная недостаточность). Важно в этот срок выявить пик секреции ХГ, подтверждающий функцию трофобласта.

3. Исследовать анализы крови с определением группы, резус-принадлежности, гематокритного числа, уровня ацетона, кетоновых тел (по показаниям); коагулограмму, а также анализы

крови на ВИЧ, RW, HbsAg, HCV. Общий анализ мочи позволяет ориентировочно судить о состоянии почек.

4. Провести исследование на наиболее частые инфекции, которые являются ведущими в формировании осложнений беременности и возникновении врожденных пороков развития. Это группа TORCH-инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес и др.). Если антитела к вирусу краснухи, цитомегаловирусу, токсоплазмам не обнаружены, пациентку относят к группе риска по первичному инфицированию во время беременности, что особенно опасно для плода.

С учетом полученных данных могут возникнуть основания для дополнительного обследования на диабет, туберкулез, сифилис и т.д.

Необходимо провести бактериологическое и вирусологическое исследования влагалищного содержимого. Нужно исследовать не только просветную, но и пристеночную флору (соскоб слизистой оболочки).

Следует провести УЗИ для уточнения оценки характера течения беременности, развития эмбриона и плода, выявления возможных осложнений и уточнения предполагаемого срока беременности.

Ниже приводятся необходимые первичные лабораторные исследования, которые следует выполнить пациентке при ее обращении к акушеру-гинекологу по поводу беременности:

- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма, выявление антител к ХГ, волчаночного антикоагулянта;
- определение содержания глюкозы в крови;
- определение группы крови, Rh-фактора, антирезусных антител;
- серодиагностика сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатита;
- определение титра антител к вирусу краснухи, токсоплазмозам;
- определение уровня 17-КС (по показаниям);
- обследование на урогенитальную инфекцию.

*Определение гемоглобина и гематокритного числа.* По определению ВОЗ, анемией беременных считается уменьшение уровня



гемоглобина ниже 100 г/л, гематокритного числа — ниже 30%. В таких случаях необходимо обследование беременной для установления причины заболевания.

*Исследование мочи.* Исследование средней порции мочи на наличие белка, глюкозы, бактерий, лейкоцитов. Если у беременной имеется заболевание почек, необходимо определить прогноз беременности для матери и плода, предотвратить возникновение возможных осложнений при развитии беременности, назначить соответствующую терапию и при необходимости госпитализировать в специализированный стационар.

*Коагулограмма и определение антител.* Группой риска по наличию антител к фосфолипидам и развитию антифосфолипидного синдрома (АФС) является категория женщин, в анамнезе которых имеется:

- привычное невынашивание беременности неясного генеза;
- внутриутробная смерть плода во II и III триместрах беременности;
- артериальные и венозные тромбозы, цереброваскулярные заболевания;
- тромбоцитопения неясного генеза;
- ложноположительные реакции на сифилис;
- тяжелый ранний токсикоз, гестоз;
- задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) плода;
- аутоиммунные заболевания.

При наличии антифосфолипидных антител в I триместре беременности выявляется гиперфункция тромбоцитов. Увеличивается степень гиперкоагуляции плазменного звена гемостаза. В результате этих изменений возникают тромбозы и инфаркты в плаценте, определяются маркеры активации внутрисосудистого свертывания — продукты деградации фибрина и растворимые комплексы мономеров фибрина. Все эти нарушения могут привести к тромбозу сосудов плаценты и смерти плода. Необходимо подчеркнуть особое значение раннего начала лечения пациенток с АФС из-за повреждающего воздействия на сосуды плацентарной площадки.

*Определение содержания глюкозы в крови.* Всем беременным проводят сканирующее исследование с целью выявления диабета

путем определения концентрации глюкозы натощак и спустя 1 ч после приема 50 г глюкозы. При уровне глюкозы в крови натощак выше 5,00 ммоль/л, через час после приема 50 г глюкозы — более 7,77 ммоль/л, а также при наличии факторов риска (глюкозурия, отягощенный в отношении диабета семейный анамнез) требуется проведение теста на толерантность к глюкозе.

*Определение группы крови, Rh-фактора и антирезусных антител.* Всем беременным следует проводить исследование крови с тем, чтобы своевременно выявить наличие или отсутствие резус-фактора и Rh-изоиммунизацию, которая является причиной наиболее тяжелых форм гемолитической болезни плода у резус-сенсibilизированных пациенток.

*Серодиагностика сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатита.* При ВИЧ-инфекции серопозитивным женщинам можно рекомендовать прерывание беременности. Риск вертикальной передачи инфекции составляет не менее 24%. Плод заражается сифилисом во II триместре.

Результаты скрининга на гепатит В могут указывать на то, что новорожденному необходимо сразу после рождения ввести иммуноглобулин и вакцину против гепатита В. Риск передачи инфекции на ранней стадии беременности достаточно низкий.

*Определение антител к вирусу краснухи и токсоплазмам.* Положительные результаты серологического исследования на краснуху, обусловленные первичным заражением на протяжении I триместра беременности, указывают на высокую степень риска врожденных аномалий, поэтому целесообразно рекомендовать прерывание беременности.

Если у беременной женщины установлен диагноз острого токсоплазмоза, может возникнуть вопрос о прекращении беременности по медицинским показаниям. Следует отметить, что большинство таких женщин рожают инфицированного ребенка.

Определение уровня 17-КС в суточной моче, уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) для оценки характера гиперандрогении. 17-КС определяют каждые 2–3 недели для корректировки дозы дексаметазона. Контроль за течением беременности женщин с гиперандрогенией должен проводиться с учетом крити-

ческих периодов беременности, характерных для данной патологии: 13 нед. (выброс тестостерона яичниками плода мужского пола), 20–24 нед. (начало гормональной продукции коркового вещества надпочечников), 28 нед. (выброс адренкортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом плода).

*Обследование на урогенитальную инфекцию.* Учитывая широкую распространенность урогенитальной инфекции среди населения, в рамках прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо проведение комплексного обследования на наличие инфекций, передаваемых половым путем.

*Обследование на наличие перинатально значимых инфекций.* С этой целью исследуют мазок на флору и степень чистоты влагалища. Проводят ПЦР-диагностику на хламидии, микоплазму, уреаплазму, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), а также серологическое обследование на ВИЧ, HbsAg, HCV, IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, токсоплазме. Также необходимо проведение вакцинации до наступления планируемой беременности. При этом используются следующие вакцины: 1) ВВ3-вакцина для не болевших ветряной оспой; 2) вакцина от гепатита В; 3) вакцина от краснухи для не болевших краснухой; 4) вакцина от кори и паротита для не болевших этими заболеваниями; 5) вакцина от гриппа в осенне-зимний период; 6) вакцина от полиомиелита при поездках в эндемичные зоны в случае, если последняя вакцинация проводилась более 10 лет назад; 7) вакцина против ВПГ при наличии тяжелых форм генитального герпеса. Данное обследование рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Скрининговое обследование беременных, направленное на выявление перинатально значимых инфекций в I триместре, должно включать следующие мероприятия:

1. Мазок на флору и степень чистоты влагалища. ПЦР-диагностика материалов из заднего свода влагалища, цервикального канала и уретры на хламидиоз, микоплазмоз, ВПГ, ЦМВ, серологическое обследование на ВИЧ, HbsAg, HCV, IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, к краснухе, токсоплазме.
2. Обследование партнера на ВИЧ-инфекцию, гепатит В (HbsAg), гепатит С (антитела к HCV), на герпес-вирусные

инфекции (IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ) с целью определения дискордантных пар. В случае серопозитивности партнера и серонегативности беременной рекомендован безопасный секс на период беременности.

3. При выявлении HbsAg-носительства, HCV-носительства рекомендовано обследование на все маркеры вирусных гепатитов и исследование печеночных проб.

В случае развития острой ВПГ-, ЦМВ-инфекции или активации хронической латентной инфекции с выраженным приростом титра антител (более чем в 3–4 раза) показано внутривенное введение иммуноглобулинов. При выявлении урогенитального хламидиоза, микоплазмоза — лечение проводить во II триместре, при выявлении кандидоза, бактериального вагиноза — коррекция микробиоценоза влагалища. При заболевании краснухой и острым токсоплазмозом рекомендовано прерывание беременности.

Терапевтические мероприятия, допустимые в I триместре при подтвержденной урогенитальной инфекции заключаются в следующем.

При выявлении бактериального вагиноза назначают Далацин (вагинальный крем) по 5,0 г 3–7 дней или Повидон-йод (Бетадин) по 1 вагинальной свече в день 14 дней, или назначают с 10-й недели Тержинан по 1 вагинальной таблетке 10 дней.

При наличии трихомоноза проводят обработку мочеиспускательного канала и влагалища 4% водным раствором метиленового синего или борной кислотой, или раствором перекиси водорода, или раствором протаргола. С 10-й недели назначают Тержинан по 1 вагинальной таблетке 10 дней — 20 дней.

При выявлении кандидоза назначают Натамицин по 1 вагинальной свече и внутрь по 1 таблетке — 4 раза в день в течение 6 дней, или Эконазол по 1 вагинальной свече 150 мг в течение 6 дней, или Тержинан по 1 вагинальной таблетке 10 дней, или Итроконазол по 1 вагинальному шарiku 600 мг однократно.

Беременных с урогенитальной инфекцией следует выделять в группу повышенного риска по возможности рождения ребенка с внутриутробной инфекцией, морфофункциональной незрелостью и гипотрофией.

### **1.7.2. Пренатальная диагностика в I триместре беременности**

Эхографическое исследование в I триместре беременности позволяет решать широкий круг задач, связанных с выявлением возможных осложнений в ранние ее сроки. Исследование на этом этапе проводят в сроки от 7 до 14 нед. беременности.

Основными задачами ультразвукового исследования в I триместре беременности являются:

- выявление и подтверждение развивающейся беременности;
- оценка соответствия размеров плодного яйца и эмбриона предполагаемому сроку беременности;
- обнаружение многоплодной беременности;
- определение места имплантации плодного яйца и локализации ворсинчатого хориона;
- изучение анатомии эмбриона/плода;
- выявление признаков осложненного течения беременности;
- исследование матки и придатков матки.

Чаще всего исследование осуществляют трансабдоминально при наполненном мочевом пузыре. Для повышения точности диагностики целесообразно проведение трансвагинальной эхографии, дающей возможность более четко и детально визуализировать различные структуры. Такое исследование при правильном его использовании не представляет опасности для развивающейся беременности.

Подтверждением наличия беременности является обнаружение плодного яйца в полости матки на 3–5-й неделе. Как правило, с 5–6-й недели беременности в полости матки возможно определить наличие эмбриона (рис. 14). При этом отмечается и его сердечная деятельность, что является признаком прогрессирующей беременности. Частота сердцебиений варьирует от 110 до 130 уд./мин. Урежение частоты сердцебиений менее 100 уд./мин является неблагоприятным диагностическим признаком, указывающим на неблагоприятное развитие беременности и на возможность ее прерывания. Двигательная активность эмбриона эхографически определяется уже с 8 нед. беременности.

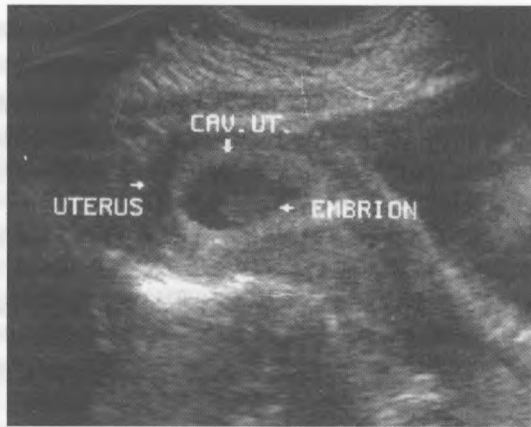


Рис. 14. Плодное яйцо с эмбрионом в полости матки. Эхограмма

С помощью ультразвукового исследования срок беременности не устанавливают. Полученные в процессе исследования результаты эхографии используют для оценки их соответствия истинному, заранее предполагаемому, сроку беременности путем сопоставления с нормативными показателями. Следовательно, с помощью эхографии можно только уточнить предполагаемый срок беременности и выявить несоответствия тех или иных размеров этому сроку.

В ранние сроки беременности для оценки ее развития измеряют средний внутренний диаметр плодного яйца и копчико-теменной размер (КТР) эмбриона, сравнивая полученные данные с соответствующими номограммами. В целом ряде этих номограмм при сопоставлении полученных данных принимают во внимание срок беременности, рассчитанный от момента зачатия, а не акушерский срок (от 1-го дня последней менструации).

Определение размеров матки при эхографическом исследовании не позволяет получить точного представления о предполагаемом сроке беременности, так как эти показатели в каждом конкретном случае строго индивидуальны и могут варьировать в широких пределах.

Уже с самых ранних сроков возможно определение многоплодной беременности на основании выявления более, чем одного плодного яйца и эмбриона в полости матки.

Обнаружение плодного яйца, расположенного в нижних отделах матки, может свидетельствовать о неблагоприятном течении беременности.

На 7–8-й неделе беременности на месте расположения ворсинчатого хориона отмечается его утолщение до 1–1,5 см и истончение его капсулярной части, что позволяет прогнозировать характер расположения плаценты.

Обнаружение некоторых пороков развития или признаков, позволяющих заподозрить наличие этих пороков, также возможно на ранних сроках беременности. С этой целью изучают строение эмбриона. Более целесообразно такое исследование проводить с использованием трансвагинального доступа. В процессе исследования следует принимать во внимание, что с 7 нед. беременности головка эмбриона определяется как отдельное образование. С этого же срока возможна визуализация позвоночника эмбриона. Его конечности идентифицируются с 8 нед. До 11 нед. сохраняется физиологическая эмбриональная грыжа передней брюшной стенки. Многие органы брюшной полости и почки эмбриона начинают визуализироваться после 11–12 нед. С этого же срока определяются и структуры лица плода. Важным является также установление толщины воротникового пространства эмбриона, представляющей собой переднезадний размер анэхогенной зоны в шейном отделе позвоночника эмбриона. Измерение этого показателя можно проводить в сроки беременности от 11 до 13 нед., однако более точные данные получают в том случае, когда значения КТР эмбриона находятся в пределах 45–84 мм. При этом величина данного показателя, превышающая 3 мм, указывает на возможный риск появления пороков развития у плода, что требует дальнейшего уточнения на втором уровне обследования.

Для оценки характера течения беременности и ближайшего прогноза большое значение при эхографическом исследовании имеет изучение желточного мешка (рис. 15). Это тонкостенное образование округлой формы обычно становится видно уже с 6 нед. беременности, а после 12 нед. оно, как правило, уже не визуализируется. Уменьшение диаметра желточного мешка менее 2 мм после 8 нед. или его увеличение более 5,5 мм, а также его преждевременная редукция или, наоборот, обнаружение



Рис. 15. Желточный мешок (1). Эхограмма

после 12 нед. служат неблагоприятным признаком, указывающим на возможность неразвивающейся беременности и ее прерывания.

Диагностика неразвивающейся беременности обычно не вызывает затруднений и основана на обнаружении признаков смерти эмбриона, которые выражаются отсутствием сердечной деятельности и движений, несоответствием размеров эмбриона и плодного яйца предполагаемому сроку беременности. Наличие пустого плодного яйца (анэмбриония) также является признаком неразвивающейся беременности.

Об угрозе самопроизвольного выкидыша позволяет судить наличие локального утолщения миометрия, которое сопровождается изменением конфигурации плодного яйца. При этом пациентка не всегда может испытывать болевые ощущения. В ряде случаев такое локальное утолщение стенки матки может быть обусловлено только ответной реакцией миометрия на механическое раздражение датчиком во время исследования. В связи с этим необходим строго дифференцированный подход в диагностике угрозы прерывания беременности с учетом не только результатов УЗИ, но и клинических данных.

Важное значение приобретает эхографическое исследование при появлении кровяных выделений из половых путей. При этом чаще всего кровотечение обусловлено отслойкой хориона



(начавшийся аборт). Эхографическое исследование позволяет оценить величину отслойки и степень прогрессирования патологического процесса.

*Аборт в ходу* характеризуется тем, что визуализируется полностью отслоившееся деформированное плодное яйцо, которое чаще всего располагается в канале шейки матки. Такая картина сопровождается кровотечением и болями внизу живота.

При *неполном аборте* в расширенной полости матки определяются неоднородные эхоструктуры, представляющие собой остатки плодного яйца, чему сопутствует и соответствующая клиническая картина. Данное состояние следует дифференцировать от шеечной беременности.

*Полный аборт* при эхографическом исследовании подтверждается отсутствием в полости матки плодного яйца и его остатков. Шеечный канал закрыт, а размеры матки несколько увеличены по сравнению с показателями, характерными для небеременных женщин.

Для диагностики истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) проводят измерение диаметра внутреннего зева при наполненном мочевом пузыре. При величине этого показателя более 2,5 см, а также при наличии воронкообразной формы внутреннего зева и признаках пролабирования части плодного яйца в шеечный канал можно предполагать наличие ИЦН. Однако эхографическое исследование позволяет только подтвердить клиническое предположение о наличии данной патологии, но опровергнуть его с помощью данного метода не представляется возможным.

Диагностика пузырного заноса основана на выявлении в расширенной полости матки множественных неоднородных структур, имеющих губчатое строение. Размеры матки при этом больше, чем они должны быть в данный срок беременности. Приблизительно в половине наблюдений при данной патологии определяются также кистозные включения в структуре яичников (текалютеиновые кисты).

Обязательным является изучение строения самой матки и ее придатков для исключения аномалий развития, миомы матки, объемных образований органов таза, внематочной беременности.

Возможность наиболее точно подтвердить наличие внематочной беременности, как правило, возникает только при ее прогрессировании за пределами матки (чаще всего в маточной трубе), когда визуализируется целое плодное яйцо. Чаще всего исследование выполняют уже при нарушенной трубной беременности и при наличии соответствующей клинической картины. В этих случаях требуется также исключить наличие беременности в матке.

Комплексное динамическое исследование ряда гормональных и биохимических показателей, начиная с ранних сроков беременности, также позволяет получить представление о характере нарушений эмбриона/плода с самых ранних сроков беременности. Целью комбинированного скрининга в I триместре беременности является определение риска наличия ряда патологических нарушений в развитии беременности, включающих дефект нервной трубки и передней брюшной стенки, а также хромосомные aberrации у плода, к которым прежде всего относятся трисомия 21-й пары хромосом (синдром Дауна) и трисомия 18-й пары хромосом (синдром Эдвардса).

Одним из современных и информативных методов диагностики, который отвечает всем требованиям, предъявляемым к скрининговым методам исследования, является иммуноферментный анализ показателей сыворотки крови беременных женщин.

В I триместре беременности комбинированный скрининговый тест включает определение свободной  $\beta$ -субъединицы ХГ, PAPP-A и определение толщины воротникового пространства с помощью УЗИ в 11–13 нед. беременности.

Следует отметить, что при сочетании оценки этих параметров чувствительность диагностики поражений плода составляет 86%.

Принимая во внимание, что пренатальное обследование направлено на предупреждение и раннее выявление врожденной и наследственной патологии у плода, его основой является скрининговое обследование с выявлением пациенток группы высокого риска по возможности наличия патологии развития эмбриона/плода. Для повышения качества пренатальной диагностики она организована по двухуровневому принципу.

На *первом уровне* проводится массовое обследование всех беременных женщин с применением современных методов диагностики, позволяющих сформировать группы риска по внутриутробному поражению плода. Мероприятия этого уровня проводятся учреждениями, осуществляющими наблюдение за беременными женщинами (женскими консультациями).

Мероприятия *второго уровня* направлены на диагностику форм поражения плода, оценку тяжести выявленных нарушений, определение прогноза состояния здоровья ребенка, выработку тактики ведения беременности, а также решение вопроса о прерывании беременности в случаях тяжелого, не поддающегося лечению заболевания у плода. Эти обследования осуществляются в региональных медико-генетических консультациях, куда направляются беременные женщины с первого уровня обследования.

На второй уровень обследования для уточнения характера течения беременности и оценки нарушений состояния плода направляют пациенток группы высокого риска, у которых в процессе клинического и эхографического обследования выявлено:

- возраст 35 лет и старше;
- в анамнезе — рождение ребенка с врожденным пороком развития, хромосомной или моногенной болезнью;
- семейное носительство хромосомной аномалии или генной мутации;
- увеличение толщины воротникового пространства на 3 мм и более в сроки 10–14 нед. беременности;
- наличие эхографических признаков врожденных пороков развития;
- эхографические маркеры хромосомных и других наследственных болезней;
- отклонения в уровне сывороточных маркеров в крови.

При выявлении врожденных пороков развития у плода, хромосомной или другой наследственной болезни тактика ведения беременности определяется консультативно консилиумом врачей, в состав которого входят врач-генетик, врач ультразвуковой диагностики, врач акушер-гинеколог и, по показаниям, врачи других специальностей.

Принимая во внимание, что для цитогенетической диагностики хромосомных болезней необходимо наличие эмбри-

онального материала, в I триместре беременности проводится трансцервикальная или трансабдоминальная аспирация ворсин хориона.

Оптимальными сроками для выполнения этой процедуры являются 9–11 нед. При выявлении у плода какой-либо аномалии может быть поставлен вопрос о необходимости прерывания беременности по медицинским показаниям. В случае прерывания беременности до 12 нед. применяются прямые методы генетической диагностики, которые используются в ходе пренатального обследования беременной женщины.

### **1.7.3. Клинико-лабораторное обследование беременных в I триместре**

1. Консультация врача акушера-гинеколога (первичное обращение до 12 нед.): физикальное обследование — измерение массы тела, роста, артериального давления (на обеих руках), пальпация щитовидной железы, молочных желез, аускультация сердца и легких, осмотр живота и конечностей. Гинекологическое обследование: бимануальное влагалищное исследование, цитологический анализ влагалищного отделяемого и мазков из шейечного канала (диагностика хламидиоза), определение конфигурации и размеров матки и состояния придатков, наружная пельвиометрия, осмотр шейки матки в зеркалах. После первого осмотра повторная явка через 7–10 дней с результатами анализов, заключением терапевта и других специалистов. Повторные осмотры 1 раз в 4 нед.

2. Осмотр терапевтом, окулистом, отоларингологом, стоматологом 1 раз в I триместре. Осмотр другими специалистами по показаниям.

3. Лабораторные исследования:

- определение группы крови и резус-фактора;
- общий анализ крови;
- исследование крови на сифилис, определение HbS-антигена (гепатит В), определение антител к HCV-антигену (гепатит С);
- биохимический анализ крови — определение в сыворотке крови: билирубина (общий и прямой), белка, глюкозы,

мочевины, креатинина, активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы;

- по показаниям: гемостазиограмма (тромбоэластограмма, определение уровня фибриногена, агрегация тромбоцитов, определение растворимых комплексов фибрин-мономеров и продуктов деградации фибриногена);
- по показаниям: определение волчаночного антикоагулянта (ВА). Определение спектра антител к фосфолипидам. Определение маркеров антифосфолипидного синдрома ( $\beta_2$ -гликопротеин, к аннексину V, к протромбину);
- по показаниям: исследование на наличие наследственной тромбофилии (дефицит антитромбина III, APC-резистентность и мутация FV-Leiden, дефицит протеинов C и S, мутация гена протромбина G20202A, мутация гена MTHFR C667T и др.);
- по показаниям: исследование уровня гомоцистеина в сыворотке крови;
- по показаниям: исследование на наличие аутоантител к ХГ (анти-ХГ антитела);
- клинический анализ мочи (при каждом посещении врача);
- по показаниям: определение уровня 17-КС в суточной моче;
- по показаниям: определение уровня тиреоидного гормона в сыворотке крови;
- по показаниям: определение уровня свободного тироксина в сыворотке крови;
- определение уровня  $\beta$ -субъединицы ХГ в сыворотке крови;
- определение уровня PAPP-A в сыворотке крови;
- исследование мазка из влагалища на флору и степень чистоты;
- по показаниям: микроскопическое исследование отделяемого из влагалища и из шейки матки с видовой идентификацией и определение чувствительности к антибиотикам;
- исследование мазка методом ПЦР на уреоплазму, микоплазму, хламидии;
- определение в сыворотке крови антител к ЦМВ и ВПГ I-го и 2-го типа, к токсоплазмозу и краснухе;

- УЗИ;
- по показаниям: биопсия хориона;
- по показаниям: консультация генетика.

Результаты проведенных исследований позволяют не только установить факт наличия беременности, оценить характер ее течения и состояние эмбриона и плода, но и определить срок беременности и предполагаемую дату родов.

При нормальном течении беременности ее продолжительность в среднем составляет около 280 дней, если считать от 1-го дня последней менструации, что квалифицируется как «акушерский срок беременности». На такой расчет ориентировано определение сроков родового отпуска и предполагаемого срока родов, а также оценка размеров плода по данным УЗИ в сроки беременности более 12 нед.

Следовательно, для определения акушерского срока беременности от даты последней менструации отсчитывают должное количество дней до момента исследования.

Для определения предполагаемого срока родов, согласно акушерскому сроку от даты 1-го дня последней менструации по календарю, отсчитывают назад 3 мес. и прибавляют 7 дней. Однако следует учитывать, что предполагаемый срок родов — это не какая-то фиксированная дата. Это всего лишь некий промежуток времени, составляющий  $\pm 10\text{--}12$  дней, когда наиболее вероятно произойдут роды.

Иногда используют расчет так называемого «эмбрионального срока» беременности от момента зачатия, что нередко почти совпадает с датой овуляции.

Следует принимать во внимание, что созревшая яйцеклетка способна к оплодотворению в течение 2 сут после овуляции, а сперматозоиды обладают оплодотворяющей активностью в течение 4 сут после эякуляции. Следовательно, период наиболее вероятной возможности зачатия составляет около 6 дней. Эмбриональный срок получается короче акушерского приблизительно на 14–16 дней.

На основании результатов исследования определяются факторы риска неблагоприятного исхода беременности, к которым относятся следующие.

**I. Социально-биологические:**

- возраст матери (до 18 лет и старше 35 лет);
- возраст отца старше 40 лет;
- профессиональные вредности у родителей;
- табакокурение, алкоголизм, наркомания, токсикомания;
- массо-ростовые показатели матери (рост 150 см и менее, масса на 25% выше или ниже нормы).

**II. Акушерско-гинекологический анамнез:**

- число родов 4 и более;
- неоднократные или осложненные аборт;
- оперативные вмешательства на матке и придатках;
- пороки развития матки;
- бесплодие;
- невынашивание беременности;
- неразвивающаяся беременность;
- преждевременные роды;
- мертворождение;
- смерть в неонатальном периоде;
- рождение детей с генетическими заболеваниями и аномалиями развития;
- рождение детей с низкой или крупной массой тела;
- осложненное течение предыдущей беременности;
- бактериально-вирусные гинекологические заболевания.

**III. Экстрагенитальные заболевания:**

- сердечно-сосудистые;
- заболевания мочевыделительных путей;
- эндокринопатия;
- болезни крови;
- болезни печени;
- болезни легких;
- заболевания соединительной ткани;
- острые и хронические инфекции;
- нарушения гемостаза;
- алкоголизм, наркомания.

**IV. Осложнения беременности:**

- рвота беременных;
- угроза прерывания беременности;

- кровотечения;
- гестоз;
- многоводие;
- маловодие;
- плацентарная недостаточность;
- многоплодие;
- анемия;
- Rh и АВ0 сенсбилизация;
- обострение вирусной инфекции;
- анатомически узкий таз;
- неправильное положение плода;
- переносенная беременность;
- индуцированная беременность.

В зависимости от наличия выявленных факторов риска составляется индивидуальный план ведения беременности и наблюдения за характером ее развития. При необходимости выполняют дополнительные исследования.

## 1.8. ОСЛОЖНЕНИЯ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

К наиболее частым характерным осложнениям I триместра беременности относятся:

- самопроизвольный аборт (его угроза);
- низкая плацентация;
- неразвивающаяся беременность;
- пузырный занос;
- внематочная беременность.

Остановимся на некоторых из перечисленных осложнений.

### 1.8.1. Самопроизвольный аборт

#### 1.8.1.1. Основные причины самопроизвольного аборта

Самой частой причиной самопроизвольного аборта в I триместре беременности является нарушение синхронного развития эмбриона (плода) и плаценты.

На ранних стадиях беременности (оплодотворение, предимплантационный период, плацентация, эмбриогенез) отсутствуют какие-либо защитные механизмы со стороны плодного



яйца. Определяющей является генетическая программа стволовой клетки, направленная только на дальнейшее развитие независимо от места имплантации. Беременность может развиваться не только в матке, но и в маточной трубе, яичнике, отдельном роге матки, в брюшной полости.

На этапе раннего гисто- и органогенеза включаются гены-регуляторы пространственного морфогенеза, под влиянием которых происходит дифференцировка, специализация и миграция клеток зародыша и экстраэмбриональных структур. Основной причиной нарушения развития беременности в ранние сроки являются генетические и хромосомные aberrации.

Чем меньше срок беременности, при котором произошел самопроизвольный аборт, тем чаще у абортусов обнаруживают генетические нарушения. Доказано, что более 95% зародышей, элиминированных в I триместре, имеют признаки патологии развития. Только 2–3% эмбрионов с хромосомными нарушениями доживают до перинатального периода и не более 1,5% рождаются живыми с этими нарушениями.

Чуть в более поздние сроки (3–6 нед.) беременности причины ее прерывания становятся более разнообразными. Прежде всего, это нарушения синхронности эмбриогенеза и плацентации, обусловленные недостаточностью кровоснабжения плодного яйца. Начало эмбриогенеза совпадает с началом первой волны инвазии цитотрофобласта в сосуды децидуальной оболочки. Одновременно происходит трансформация стромальных клеток в децидуальные. Стимулятором всех этих процессов является зародыш (далее эмбрион). Нарушения в развитии ворсинчатого хориона (третичных ворсин) обусловлены чаще всего патологией эмбриона.

Основными причинами снижения кровоснабжения плодного яйца могут быть гормональные нарушения, связанные с недостаточностью лютеиновой фазы цикла (снижение продукции прогестерона, ХГ, ПЛ). При этом может иметь место недостаточная децидуальная трансформация эндометрия.

Неадекватное кровоснабжение плодного яйца может привести к первичной плацентарной недостаточности. В этом случае при гистологическом исследовании выявляют нарушение развития ворсин хориона, гипоплазию плаценты, поверхностную

имплантацию плодного яйца, отсутствие должных гестационных преобразований в сосудах децидуальной оболочки, т.е. признаки недостаточности первой волны инвазии цитотрофобласта.

Причинами нарушения первой волны инвазии цитотрофобласта являются:

- воспалительные изменения в матке (хронический базальный эндометрит);
- недостаточная стимуляция со стороны эмбриона (плода) в результате генетических и хромосомных повреждений;
- воздействие повреждающих факторов (острые инфекции у матери, стресс, тяжелые физические нагрузки, алкоголь, курение, токсикомания);
- патология миометрия (миома матки, аденомиоз).
- тяжелые соматические и нейроэндокринные заболевания, иммунная патология (пороки сердца, нарушение кровообращения, сердечная недостаточность, хронический гломерулонефрит, нейроэндокринно-обменный синдром, АФС и др.).

Причиной самопроизвольного аборта все чаще становится гиперандрогения.

Выявить эту патологию можно на основании данных анамнеза, объективного осмотра, при обнаружении повышенного уровня 17-КС, ДГЭА и тестостерона. Различают гиперандрогению надпочечникового, яичникового и смешанного генеза.

При сборе анамнеза следует обратить внимание:

- на позднее менархе;
- нарушение менструального цикла по типу олиго-, гипо- и аменореи;
- бесплодие;
- самопроизвольные аборт и неразвивающиеся беременности.

При осмотре пациентки обращают на себя внимание:

- признаки гирсутизма и вирилизации;
- особенности морфометрии с признаками маскулинизации и вирилизма, акне, стрии, гиперпигментация кожи;
- поликистоз яичников;
- функциональная ИЦН (постепенное укорочение длины шейки матки, раскрытие внутреннего зева).

При обследовании имеет место повышение уровня 17-КС, ДГЭА, что характерно для гиперандрогении надпочечникового и смешанного типа, и повышение содержания тестостерона (яичниковая форма гиперандрогении).

Для лечения угрозы прерывания беременности применяют кортикостероиды (дексаметазон). Дозу препарата подбирают индивидуально и корригируют в зависимости от результатов лабораторных исследований (тестостерона, 17-КС и ДГЭА), клинического течения беременности и состояния шейки матки. Довольно часто гиперандрогении сопутствует гипопункция щитовидной железы, что является необходимым показанием для консультации эндокринолога.

### 1.8.1.2. Классификация

По МКБ-10:

- 003. Самопроизвольный аборт
- 002.1. Несостоявшийся выкидыш
- 020.0. Угрожающий аборт

По патогенезу и клиническому течению самопроизвольный аборт подразделяется на:

- угрожающий;
- начавшийся;
- аборт в ходу;
- полный;
- неполный;
- несостоявшийся.

### 1.8.1.3. Алгоритм обследования

1. Сбор анамнеза (срок задержки менструации, специфические и другие жалобы).
2. Объективное исследование:
  - общее состояние и самочувствие;
  - выявление анемии, гемодинамические показатели (частота пульса, артериальное давление);
3. Гинекологическое исследование:
  - осмотр шейки матки и влагалища с помощью зеркал, характер выделений из шеечного канала и их количество;

- осторожное (!) двуручное исследование матки (определяют: размеры матки, ее соответствие предполагаемому сроку беременности, тонус, возбудимость, консистенция, состояние шейки матки и цервикального канала).
4. УЗИ органов малого таза (наличие или отсутствие эмбриона (плода) и его сердцебиения, аномальная форма желточного мешка, наличие и размеры ретрохориальной гематомы).

*Дифференциальная диагностика проводится с:*

- а) внематочной беременностью;
- б) пузырным заносом;
- в) нарушением менструального цикла;
- г) заболеваниями шейки и тела матки.

С этой целью учитывают характер жалоб, данные осмотра шейки матки с помощью зеркал, результаты двуручного исследования матки и ее придатков, показатели хорионического гонадотропина (больше, меньше нормальных значений в соответствии со сроком беременности), результаты УЗИ органов малого таза.

#### *1.8.1.4. Угрожающий самопроизвольный аборт*

Рост и развитие плодного яйца (эмбриона, плода) не нарушено, но имеются факторы риска прерывания беременности.

Основными клиническими симптомами угрожающего самопроизвольного аборта являются:

- боли внизу живота и в пояснице (ноющие, схваткообразного характера);
- слизистые, слизисто-сукровичные выделения из половых путей при закрытой шейке матки;
- повышение тонуса миометрия, в том числе локальный тонус и повышение возбудимости матки;
- неустойчивый, сниженный характер базальной температуры;
- укорочение длины шейки матки и расширение области внутреннего зева — эти данные можно получить при бimanуальном и ультразвуковом исследовании;
- низкое расположение плодного яйца.

*Лечение:*

- при наличии живого, жизнеспособного эмбриона (4–7 нед.) или плода (8 нед. и более) проводят терапию, направленную на сохранение беременности (снижение тонуса и повышенной возбудимости матки);
- госпитализация в стационар;
- постельный режим;
- физический и половой покой;
- назначение препаратов, снижающих тонус матки:
- но-шпа или дротаверина гидрохлорид по 40 мг (2 мл) в/м 2 раза в сутки или по 1 таб. (40 мг 2 раза в день);
- ректальные свечи с папаверина гидрохлоридом по 20–40 мг 2 раза в день;
- препараты магния по 2 таб. 2 раза в день (в 1 таб. содержится магния лактат 470 мг + пиридоксина гидрохлорид 5 мг, обладающие спазмолитическим и седативным действием);
- по показаниям: седативные растительные средства (отвар пустырника, валерианы);
- препараты фолиевой кислоты по 0,4 мг/сут с 8 до 16 нед. беременности;
- категорически не рекомендуются транквилизаторы и психотропные средства, обладающие тератогенным действием в период эмбриогенеза и раннего плодового периода;
- при выявлении сниженного содержания гормонов (ХГ, прогестерон) и отягощенном анамнезе (повторный выкидыш) рекомендуют препараты натурального прогестерона и ХГ (по 5000 ЕД 2 раза в неделю) в сроки после 8 нед.

*1.8.1.5. Начавшийся самопроизвольный аборт*

Рост и развитие плодного яйца (эмбриона, плода) или экстраэмбриональных структур нарушены. Имеются признаки начавшегося изгнания продукта зачатия.

Основными клиническими симптомами при начавшемся самопроизвольном аборте являются:

- боли внизу живота схваткообразного характера;

- кровянистые выделения из половых путей;
- повышение тонуса и возбудимости матки;
- укорочение шейки матки: шейечный канал приоткрыт, внутренний зев пропускает кончик пальца (более 0,5 см);
- базальная температура снижена (ниже 37 °С).

Эхографические признаки патологии плодного яйца и эмбриона/плода:

- деформация плодного яйца (обусловлено локальным повышением тонуса матки);
- низкое расположение плодного яйца;
- ретрохориальная гематома (полюсная, пристеночная);
- отсутствие сердцебиений или брадикардия эмбриона (плода), ЧСС 90 уд./мин и менее;
- несоответствие размеров плодного яйца и эмбриона/плода сроку беременности;
- гипоплазия амниотической полости (диаметр амниотической полости менее 10–12 мм);
- гипоплазия хориона (толщина хориона не соответствует сроку гестации или отстает от него на 2–4 мм);
- фрагментированный хорион (в структуре хориона визуализируются анэхогенные структуры неправильной формы, размером 5–10 мм);
- предлежание ветвистого хориона (определяется после 8 нед. гестации);
- задержка редукции желточного мешка после 12 нед.;
- преждевременная редукция до 12 нед. беременности или вообще отсутствие эхографического изображения желточного мешка;
- несоответствие размеров желточного мешка сроку беременности.

Следует также обращать внимание на эхографические признаки патологии провизорных органов:

- локальное утолщение миометрия (гипертонус);
- отсутствие в яичниках желтого тела;
- диссоциированный кровоток в маточных артериях, когда разница систолидиастолического отношения в правой и левой маточных артериях составляет 10–12%.

Наличие у беременной с угрожающим самопроизвольным выкидышем трех и более ультразвуковых маркеров невынашивания указывает на нарушение развития плодного яйца, несовместимые с дальнейшим прогрессированием беременности.

Гормональные признаки прерывания беременности в настоящее время для диагностики используют редко. Наиболее значимыми среди них являются:

- отсутствие быстрого (каждые 2 дня) повышения количества ХГ в моче в I триместре;
- снижение содержания в крови и моче прогестерона, эстрогенов, ПЛ (оценивают только в динамике).

Лечение при начавшемся аборте в целом такое же, как и при угрожающем самопроизвольном аборте. При кровянистых выделениях из половых путей с гемостатической целью применяют этамзилат натрия по 500 мг (2 мл) в/м с последующим переходом на прием внутрь по 1 таб. (250 мг) 2–3 раза в сутки до прекращения кровянистых выделений.

Целесообразно провести противовоспалительное лечение.

#### 1.8.1.6. *Аборт в ходу*

Основными клиническими признаками данного осложнения являются: маточное кровотечение (иногда очень сильное); открытие шейки и внутреннего зева; полная отслойка плодного яйца и смещение его в цервикальный канал. Лечение заключается в выскабливании матки с последующим проведением противовоспалительной терапии.

При наличии резус-отрицательной принадлежности крови после аборта женщине вводят антирезус-D-иммуноглобулин для профилактики сенсибилизации. Непременным условием является отсутствие в крови антирезусных антител.

#### 1.8.1.7. *Полный аборт*

*Полный аборт* — полное изгнание продукта зачатия из матки.

При полном самопроизвольном выкидыше, отсутствии кровотечения и хорошем сокращении матки можно обойтись без выскабливания матки. Необходим УЗИ-контроль для исключения задержки в матке элементов плодного яйца.

#### 1.8.1.8. Неполный аборт

*Неполный аборт* — частичное изгнание продукта зачатия через раскрытую шейку матки.

Основными симптомами неполного аборта являются:

- схваткообразные боли внизу живота, обусловленные сокращением матки для изгнания остатков плодного яйца;
- кровянистые выделения из половых путей (чаще всего — сильные);
- раскрытие шейки матки.

При неполном аборте удаляют из матки остатки плодного яйца путем выскабливания.

В послеоперационном периоде целесообразно провести антибактериальную терапию (доксциклин, метронидазол) в течение 5–7 дней.

У пациенток с резус-отрицательной принадлежностью крови в первые 72 ч после выскабливания или вакуум-аспирации матки при сроке беременности 8 нед. и более (при отсутствии резус-антител) проводится резус иммунизация путем введения антирезус-D-иммуноглобулина в дозе 300 мг в/м.

#### 1.8.1.9. Несостоявшийся аборт

Задержка в матке погибшего плодного яйца при отсутствии признаков изгнания продукта зачатия квалифицируется как *несостоявшийся аборт*.

Клиническая картина данного осложнения характеризуется тем, что первоначально имелись все признаки беременности, которые постепенно исчезли. Отмечается стойкая аменорея. Периодически могут иметь место небольшие мажущие кровянистые выделения. Данные эхографии подтверждают наличие мертвого плода.

Лечение заключается в удалении содержимого матки. Следует учесть, что длительное нахождение плода в матке может вызвать нарушение гемостаза. Выскабливание матки может осложниться маточным кровотечением.

### 1.8.2. Низкая плацентация

Выявляется при ультразвуковом исследовании. При динамическом наблюдении можно выявить либо «миграцию» плаценты,



если она располагается по передней стенке матки, либо предлежание плаценты. Последнее имеет место при локализации плаценты по задней стенке матки. Ранним клиническим признаком низкой плацентации является наличие мажущих кровянистых выделений из половых путей без выраженных болевых ощущений или симптомов угрозы выкидыша. Наиболее частой причиной этого осложнения является изменения стенки матки вследствие воспалительного процесса, так как имплантация и плацентация происходят вблизи крупных сосудов с низкорезистентным кровотоком.

Лечение основано на применении спазмолитиков (но-шпа, баралгин), которые назначают при появлении кровяных выделений из половых путей. Спазмолитики уменьшают тонус матки и способствуют «миграции» плаценты.

### 1.8.3. Неразвивающаяся беременность

Одним из проявлений первичной плацентарной недостаточности является неразвивающаяся беременность и смерть эмбриона (отсутствие сердцебиения, «пустое» плодное яйцо, обнаруженное при УЗИ) без признаков самопроизвольного аборта.

Какое-то время, исчисляемое 2–3 нед., сохраняется маточный кровоток при отсутствии плодово-плацентарного. Далее происходят инволюционные изменения ворсин хориона и исчезновение децидуальной трансформации эндометрия.

Клиническими признаками неразвивающейся беременности являются:

- несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности;
- стабильные, не увеличивающиеся размеры матки при динамическом осмотре;
- постепенное уменьшение размеров матки и исчезновение субъективных признаков беременности;
- сниженный тонус матки, исчезновение цианоза слизистой оболочки влагалища и шейки матки;
- субнормальное значение содержания ХГ в моче и крови пациентки;
- низкая ректальная температура;

- появление мажущих кровяных выделений.

К характерным эхографическим признакам неразвивающейся беременности относят:

- отсутствие сердцебиения плода;
- отсутствие эмбриона (плода) — «пустое» плодное яйцо;
- нечеткая визуализация эмбриона (плода);
- наличие участков отслойки хориона.

При исследовании гормонов плаценты выявляют:

- низкое содержание ХГ и отсутствие «пиковой» концентрации гормона в 10–11 нед. беременности;
- снижение содержания ПЛ на 50% и более, прогестерона, эстриола, кортизола;
- уменьшение концентрации трофобластического  $\beta_1$ -глобулина, который является маркером гормональной активности плодовой части плаценты;
- снижение продукции плацентоспецифического  $\alpha_1$ -микроглобулина — маркера гормональной активности материнской части плаценты.

#### 1.8.4. Пузырный занос

Пузырный занос является одной из форм трофобластической болезни и представляет собой заболевание, возникающее в I триместре беременности как следствие патологического зачатия. Частота встречаемости пузырного заноса составляет 1 на 1000–1500 беременностей.

Наибольший риск возникновения заболевания отмечается среди юных женщин (до 15 лет) и среди женщин старше 40 лет. Важную роль играет и длительный прием контрацептивов.

Заболевание характеризуется образованием большого количества пролиферирующих ворсин с гидротопической дегенерацией (пузырьков) в результате перерождения и отсутствия тканей плода (рис. 16). При неполном пузырном заносе могут обнаруживаться остатки мертвого плода.

Все хромосомы имеют только отцовское происхождение, что свидетельствует об оплодотворении сперматозоида пустой яйцеклетки (без ядра). Сперматозоид имеет набор 23X. После оплодотворения гаплоидный набор удваивается. Оплодотворение

пустой яйцеклетки может произойти двумя сперматозоидами. При неполном пузырном заносе набор хромосом триплоидный с двумя наборами отцовского генома.

Клиническая картина пузырного заноса характеризуется следующим:

- имеются признаки беременности;
- выраженный ранний токсикоз (тошнота, рвота, слюнотечение);
- патологические кровотечения из половых путей (85%);
- очень высокое содержание ХГ в крови, который активно синтезируется аномальным трофобластом (ХГ 100 тыс. МЕ/мл и выше);
- симптомы несостоявшегося аборта;
- явления гипертиреоза (ХГ стимулирует функцию щитовидной железы);
- выраженная анемия;
- увеличение размеров матки, которые значительно больше, чем при предполагаемом сроке беременности;
- специфическая картина при УЗИ (отсутствие плодного яйца, кистозная плацента, симптом «снежной бури»).

Иногда возникают такие явления, как артериальная гипертензия, отеки, головная боль, протеинурия.

Пузырный занос подтверждается гистологическим исследованием удаленного содержимого.

Лечение заключается в удалении содержимого матки путем выскабливания.

Если возникает рецидив заболевания, требуется химиотерапия (метотрексат в сочетании с фолиевой кислотой). Но чаще

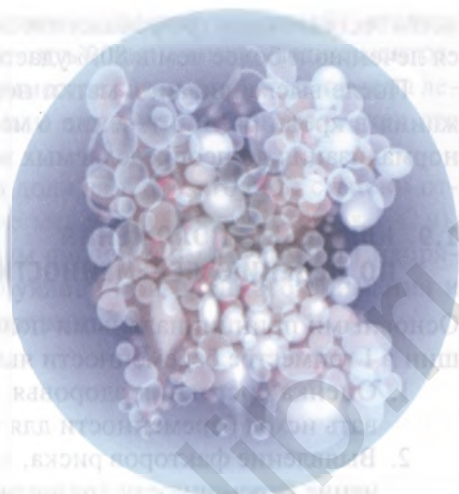


Рис. 16. Пузырный занос

всего гестационная трофобластическая болезнь хорошо поддается лечению и более чем в 80% удается сохранить фертильность.

После выскабливания матки необходим мониторинг содержания в крови  $\beta$ -ХГ в течение 6 мес., пока произойдет полная нормализация до неопределяемых величин.

## **1.9. КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ**

Основными принципиальными положениями по ведению женщин в I триместре беременности являются следующие:

1. Оценка состояния здоровья, позволяющая прогнозировать исход беременности для матери и плода.
2. Выявление факторов риска, которые могут осложнить течение беременности (развитие плода) и проведение профилактических мероприятий, предупреждающих развитие осложнений.
3. Психологическая и физическая подготовка к беременности и родам.
4. Ознакомление супружеской пары с необходимостью соблюдения лечебно-охранительного режима, рационального сбалансированного питания, исключения воздействия вредных факторов на беременную женщину (курение, наркотики, алкоголь, острое инфицирование, в том числе инфекций, передаваемых половым путем).
5. Если у беременной или ее мужа (в семье) имеются наследственные заболевания, необходимо решить вопрос о степени их влияния на плод. Для этого проводят генетическое консультирование и углубленное дополнительное обследование.
6. Очень важно предупредить супружескую пару о риске внутриутробного инфицирования плода и заболевании новорожденного, если имеют место острые и хронические воспалительные заболевания, инфекции, передаваемые половым путем, высокая сексуальная активность во время беременности.
7. Учитывая, что практически весь I триместр беременности представляет собой «критический период» (бластогенез,

эмбриогенез и плацентация, ранний плодовой), следует очень осторожно подходить к назначению медикаментозных препаратов. В I триместре следует избегать приема лекарственных средств или назначать их так мало, как это возможно.

8. Беременная женщина должна в достаточной степени отдыхать (ночной сон не менее 8 ч, дневной отдых 1–2 ч), не заниматься тяжелым физическим трудом или напряженной работой, требующей повышенного внимания и психологического напряжения.

# 2

## ВТОРОЙ ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ (ПЕРИОД СИСТЕМОГЕНЕЗА, ИЛИ СРЕДНИЙ ПЛОДОВЫЙ ПЕРИОД)

### 2.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В I триместре беременности все органы плода и экстраэмбриональные структуры полностью сформированы. Со II триместра беременности начинается период интенсивного роста плода и плаценты, которые зависят от маточно-плацентарного кровообращения и содержания в крови матери необходимых питательных веществ. Поэтому питание матери имеет большое значение в предупреждении задержки внутриутробного развития плода.

Главным событием этого периода беременности является формирование коры больших полушарий головного мозга — высшей структуры ЦНС плода, которая позволяет выжить при сверхраннем рождении (22–27 нед. беременности).

Основными этапами II триместра беременности являются:

- интенсивный рост плода, опережающий рост плаценты;
- морфофункциональное становление систем плода:
  - нейроэндокринной;
  - иммунной;
  - высших структур головного мозга (новая кора — неокортекс).

С 22 нед. беременности высшие структуры головного мозга берут на себя функцию интеграции и управления системами регуляции, что позволяет плоду в случаях преждевременных родов сохранять жизнеспособность вне организма матери. До этого срока жизнь плода вне организма матери невозможна.

С 18 нед. беременности у плода появляются выраженные защитно-приспособительные реакции в ответ на снижение кровотока, увеличение содержания в крови стрессовых гормонов матери. При снижении содержания глюкозы в крови частота генерализованных движений возрастает, усиливаются движения конечностей, которые улавливаются (ощущаются) матерью как повышенное (или ослабленное) шевеление плода. Рефлекторно от воздействия на барорецепторы стенки матки и плодовой части плаценты МПК возрастает.

Во II триместре беременности полностью сформировано виллезное дерево плаценты. Основным структурным компонентом плаценты являются ворсины хориона. По мере роста и удлинения ворсины дифференцируются в стволовые, мезенхимальные и незрелые промежуточные.

Фетальная часть плаценты становится своеобразным рецепторным полем плода, которое реагирует на нарушение его состояния и жизнеобеспечения.

Ворсинчатый хорион обладает необходимой пластинчатостью и в большинстве случаев обеспечивает комплекс адаптационных реакций, благодаря которым быстро восстанавливаются необходимые условия для дальнейшего роста плода.

При этом ряд лекарственных средств (антикоагулянты, антиагреганты, мембранстабилизаторы) активизируют защитно-приспособительные реакции в системе мать—плацента—плод. Прежде всего, это возрастание маточно-плацентарно-плодового кровотока.

В этот период заканчивается образование наружных половых органов в соответствии с генотипом плода.

Завершается формирование твердого нёба и верхней губы. Воздействие повреждающих факторов в период с 18-й по 22-ю неделю беременности может вызывать расщелины нёба и несрастание верхней губы у плода.

В начале II триместра (14–16 нед.) возникает вторая волна инвазии цитотрофобласта, пик которой приходится на 18 нед., что обеспечивает низкорезистентный кровоток и усиление кровоснабжения плода для его интенсивного роста и развития.

В фетальной части плаценты повышается продукция простагландинов класса E и простаглицлина, которые улучшают рео-

логические свойства крови, так как обладают антиагрегантной и сосудорасширяющей активностью.

Быстрое увеличение размеров матки и возрастающее давление на переднюю брюшную стенку обеспечивается денервацией матки и передней брюшной стенки.

## 2.2. РОСТ ПЛОДА И ПЛАЦЕНТЫ

В 16 нед. беременности длина плода достигает 12 см, масса тела 100 г. В этом сроке при УЗИ можно четко визуализировать почти все органы (рис. 17).



Рис. 17. Плод в 16 недель развития. Эхограмма

Прерывание беременности до 22 нед. относится к позднему выкидышу, с 22 до 37 нед. — к преждевременным родам, в 38–41 нед. плод считается зрелым и доношенным, а роды — своевременными.

Рост плода определяется маточно-плацентарным кровотоком, функциональной активностью плаценты, селективной проницаемостью плацентарного барьера.

Остановимся более подробно на основных особенностях роста и развития плода в среднем периоде гестационного возраста.



### 2.2.1. Сердечно-сосудистая система

Кровоснабжение плода отличается от кровоснабжения новорожденного во внеутробной жизни по следующим показателям:

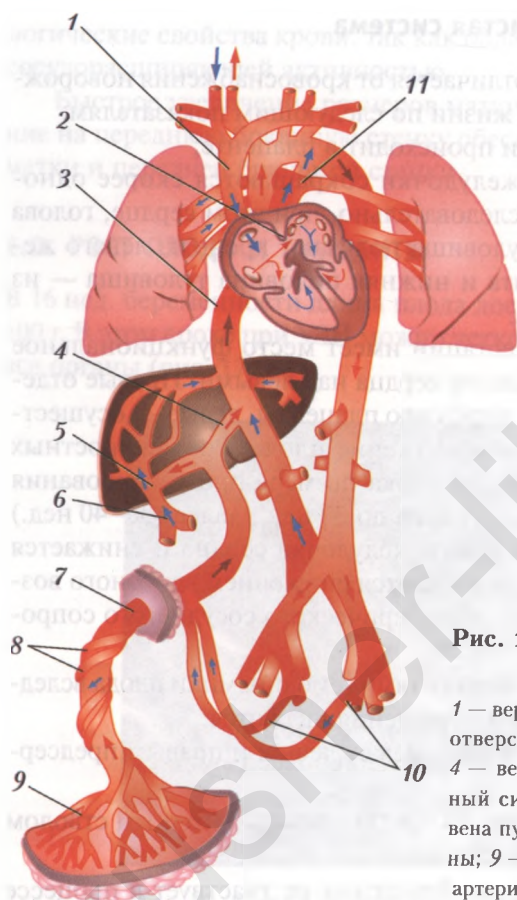
- оксигенация крови происходит в плаценте;
- правый и левый желудочки сокращаются скорее одновременно, чем последовательно, при этом сердце, голова и верхняя часть туловища получают кровь из левого желудочка, а плацента и нижняя половина туловища — из обоих желудочков.

У плода до 37 нед. гестации имеет место функциональное преобладание правых отделов сердца над левыми. Правые отделы сердца обеспечивают перфузию плаценты, левые — осуществляют церебральное кровоснабжение плода. Рост скоростных и объемных показателей кровотока по мере прогрессирования беременности происходит только до 37 нед., далее (38–40 нед.) повышается активность левого желудочка сердца и снижается активность правого, что объясняется снижением венозного возврата крови, увеличением периферического сосудистого сопротивления.

Отличительными особенностями гемодинамики плода вследствие плацентарного кровообращения являются:

- наличие овального окна между левым и правым предсердиями;
- наличие артериального протока между легочным стволом и дугой аорты;
- легочный круг кровообращения не участвует в процессе газообмена.

Насыщенная кислородом кровь направляется из плаценты к плоду по вене пуповины, которая в составе пуповины входит в брюшную полость плода через пупочное кольцо и подходит к печени (рис. 18). Далее пупочная вена разделяется. Одна из образующихся ветвей (основная) — венозный проток, функционально минуя печень, впадает в нижнюю полую вену. Вторая ветвь — порталный синус несет кровь в основном к левой доле печени, откуда кровь также поступает в нижнюю полую вену. При этом через венозный проток проходит около 60% оксигенированной крови, а остальная кровь, проходя через печень,



**Рис. 18.** Схема циркуляции крови плода:

1 — верхняя полая вена; 2 — овальное отверстие; 3 — нижняя полая вена; 4 — венозный проток; 5 — порталный синус; 6 — воротная вена; 7 — вена пуповины; 8 — артерии пуповины; 9 — плацента; 10 — надчревные артерии; 11 — артериальный проток

отдает кислород и, минуя печеночные вены, смешивается с основным потоком в нижней полой вене. Следовательно, кровь в нижней полой вене менее оксигенирована, чем кровь в вене пуповины перед ее разделением на венозный проток и порталный синус. Кровь из нижней полой вены поступает в правое предсердие. Туда же поступает кровь и из верхней полой вены. В области устьев полых вен находится заслонка нижней полой вены, которая разделяет потоки крови из этих сосудов и направляет около 60% крови нижней полой вены из правого предсердия через овальное окно в левое предсердие. Таким образом, в левое

предсердие попадает более оксигенированная кровь, которая затем попадает в левый желудочек, оттуда в аорту и по ее ветвям в первую очередь направляется к сердцу, голове, верхним конечностям.

Менее оксигенированная кровь из верхней полой вены попадает в правое предсердие, далее — в правый желудочек, а затем и в легочный ствол. Вследствие высокого сопротивления легочных сосудов плода в них попадает только небольшая часть крови из легочного ствола. Около 75–80% крови через артериальный проток попадает из легочного ствола в аорту. По ветвям нисходящей части аорты кровь направляется к нижней половине туловища и к ногам. Далее обедненная кислородом кровь сначала через внутренние подвздошные артерии, а затем через артерии пуповины оттекает к плаценте.

Таким образом, наиболее оксигенированная кровь поступает к сердцу, голове и верхней части туловища, что позволяет им развиваться несколько быстрее. Остальные органы и ткани получают менее оксигенированную кровь.

В процессе дальнейшего развития плода, после 24 нед. беременности, происходит постепенное уменьшение потока крови через артериальный проток, сужение овального окна, уменьшение заслонки нижней полой вены. Вследствие этого насыщенная кислородом кровь распределяется более равномерно.

После рождения ребенка прекращение пуповинного кровотока вызывает остановку кровотока в венозном протоке, падение давления в правом предсердии и закрытие овального окна. Вентиляция легких открывает легочный кровоток. Артериальный проток закрывается. Преждевременное закрытие артериального протока возможно при длительном применении ингибиторов циклооксигеназы и  $\beta$ -адреноблокаторов.

### 2.2.2. Кровь плода

Большая часть гемоглобина у плода — это HbF (фетальный), в состав которого входят две гамма-цепи. Между 10-й и 28-й неделями беременности 90% гемоглобина составляет HbF. С 28-й по 34-ю неделю происходит постепенный переход к HbA. В срок родов величина соотношения HbF:HbA составляет 80:20.

Фетальный гемоглобин устойчив к денатурации кислотами и щелочами, сродство к кислороду у него выше, чем у HbA. При рождении среднее содержание гемоглобина в капиллярной крови составляет 18%. Более высокая концентрация гемоглобина у плода и большее сродство HbF к кислороду увеличивают поступление кислорода через плаценту и позволяют легче переносить гипоксию.

### 2.2.3. Дыхательная система плода

Дыхательные движения у плода появляются с 11-й недели беременности. При этом амниотическая жидкость поступает в легкие, что необходимо для их нормального развития.

Полная дифференцировка капиллярных и трубчатых структур легких плода происходит к 20-й неделе внутриутробного развития. Альвеолы развиваются после 22 нед. Нерегулярные дыхательные движения плода происходят внутриутробно.

Дыхательные движения оказывают положительное влияние на гемодинамические процессы: способствуют оптимизации артериального давления, увеличению скорости кровотока в сосудах пуповины, а также кровотока в аорте и нижней полой вене. Дыхательные движения оказывают положительное влияние на нормальное развитие легких, нервно-мышечного и костного аппарата плода. Они также оказывают тонизирующее влияние на ЦНС за счет иррадиации возбуждения из дыхательного центра и облегчают циркуляцию крови вследствие увеличения объема грудной клетки.

Альвеолы легких выстланы фосфолипидами, получившими название — сурфактант. За счет снижения поверхностного натяжения он предотвращает спадение мелких альвеол во время дыхания. Сурфактант непрерывно обновляется благодаря синтезу его компонентов альвеолоцитами II типа. Основным фосфолипидом (80% от общего количества) служит фосфатидилхолин (лецитин). Продукцию лецитина стимулирует кортизол. Уровень фосфатидилглицерола в околоплодных водах имеет большую прогностическую ценность в отношении развития респираторного дистресс-синдрома.

### 2.2.4. Иммунная система

Плоду необходима эффективная иммунная система для сопротивления внутриутробной и перинатальной инфекции. Лимфоциты появляются с 8 нед., и к середине II триместра беременности все фагоцитирующие клетки, Т- и В-лимфоциты и комплемент имеются в количестве, достаточном для иммунного ответа. При врожденных токсоплазмозе, краснухе, инфекции, вызванной ЦМВ и ВПГ, поражается целый ряд систем.

Иммуноглобулины (IgG) в основном попадают из крови матери. В организме плода в норме образуется лишь небольшое количество IgM и IgA, которые не переходят через плаценту. Выявление их у новорожденного при отсутствии IgG указывает на острую внутриутробную инфекцию.

К общим иммунологическим защитным факторам относятся: амниотическая жидкость (лизоцим, IgG), плацента (лимфоидные клетки, фагоциты, барьерная функция), нейтрофилы из печени и костного мозга и интерферон лимфоцитов.

### 2.2.5. Желудочно-кишечный тракт

На 13-й неделе беременности появляется отчетливая перистальтика кишечника. С 16 нед. плод совершает глотательные движения. Глотательный рефлекс развивается постепенно. Плод непрерывно и с увеличивающейся частотой глотает околоплодные воды примерно до 20 мл/ч.

Толстая кишка к сроку родов заполнена меконием, но в норме он не проникает в околоплодные воды. Наличие мекония в околоплодных водах указывает на гипоксию плода.

По мере роста плода содержание воды в организме постепенно уменьшается, а запасы гликогена и жира увеличиваются примерно в 5 раз.

У недоношенных новорожденных жира фактически нет и значительно снижена способность переносить голодание. Это обусловлено неполным развитием пищеварительной системы, что может проявляться слабым и прерывистым сосанием, неординированными глотательными движениями, замедленным

опорожнением желудка и нарушением всасывания углеводов, жиров и других питательных веществ.

### **2.2.6. Почки и мочевые пути**

После обратного развития мезонефроса, метанефрос формирует собирательную систему почки (мочеточник, лоханка, чашки и собирательные трубочки) и стимулирует развитие секреторной системы (клубочков, извитых канальцев, петель Генле). Развитие почки завершается к 36 нед. беременности, но созревание экскреторной и концентрационной способностей почек плода происходят постепенно. У недоношенных новорожденных почки незрелые, что может привести к нарушению баланса воды, глюкозы, натрия и кислотно-основного состояния (КОС).

Моча плода составляет основную часть амниотической жидкости, которая представляет собой бедный белком и глюкозой гипотонический клубочковый фильтрат. Скорость образования мочи постепенно увеличивается по мере созревания плода с 20–25 мл/ч в 32 нед. до 30 мл/ч в 40 нед.

### **2.2.7. Двигательная активность плода**

Шевеления плода впервые ощущаются матерью примерно в 18–22 нед. при первой и несколькими неделями раньше при последующих беременностях.

Снижение двигательной активности плода может быть вызвано хронической гипоксией и ЗВУР, а может и предвещать смерть плода. Ослабление шевелений плода — важный признак, по которому следует выявлять беременных, нуждающихся в углубленном обследовании.

По мере созревания ЦНС у плода наблюдаются более сложные особенности поведения и хорошо выраженные поведенческие состояния, которые подразделяются на 4 типа:

1. Подобно медленному сну, когда отсутствуют движения глазных яблок и туловища.
2. Появляются периодические движения глаз и туловища (быстрый сон).

3. Отмечаются движения глазных яблок, генерализованные движения туловища и конечностей, что соответствует спокойному бодрствованию.
4. Активная фаза с постоянными (непрерывными) движениями глаз и активностью плода.

Основную часть времени (более 80%) плод находится между циклами сна 1 и 2.

Движения плода во II триместре беременности хаотичны и носят генерализованный характер. Наблюдаются отдельные движения рук, которые касаются лица, головы. Плод подносит большие пальцы рук ко рту и осуществляет слабые сосательные движения. Ноги согнуты в тазобедренных суставах и прижаты к туловищу. Большую часть времени плод располагается головой вверх, но часто поворачивается, потом вновь принимает тазовое предлежание. Характерны повороты вокруг своей оси, а также запрокидывание и сгибание головки. Усиление движений в этот срок гестации обусловлено созреванием вестибулярного аппарата у плода и обособлением двигательной зоны коры большого мозга.

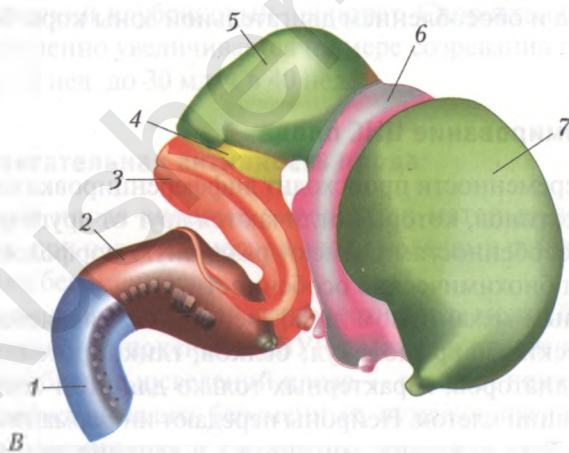
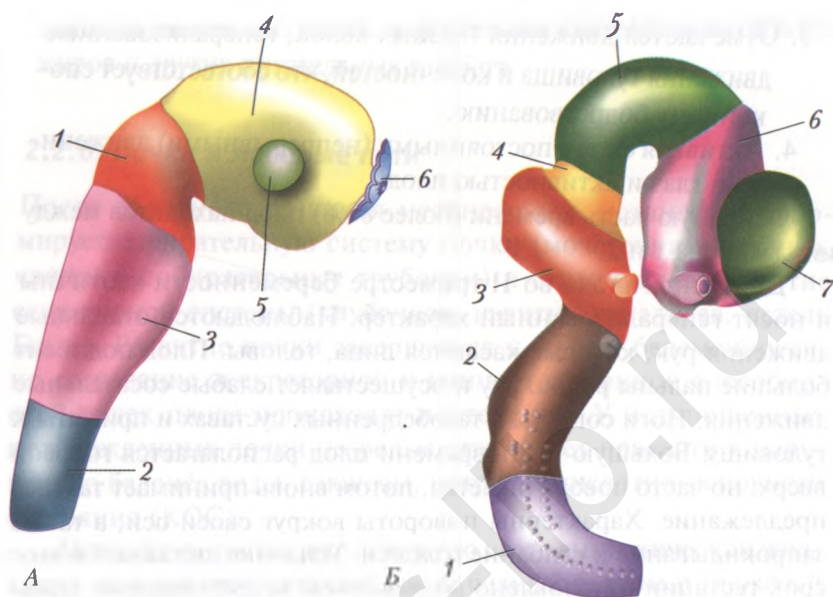
### 2.2.8. Формирование ЦНС плода

С 20 нед. беременности происходит дифференцировка нейробластов разных типов, которые отличаются друг от друга функциональными особенностями, имеют различную морфологическую структуру и биохимические особенности.

Основным механизмом дифференцировки является синтез специфических макромолекул, белков, гликопротеидов, ферментов, медиаторов, характерных только для этой специфической популяции клеток. Нейроны передают информацию другим нейронам. Тела нейронов мигрируют в верхние отделы полушарий, образуя слои коры большого мозга. Дендриты, аксоны пронизывают белое вещество головного мозга.

Остановимся несколько подробнее на одном из кардинальных событий II триместра беременности — развитии высших структур ЦНС (коры большого мозга) у плода (рис. 19).

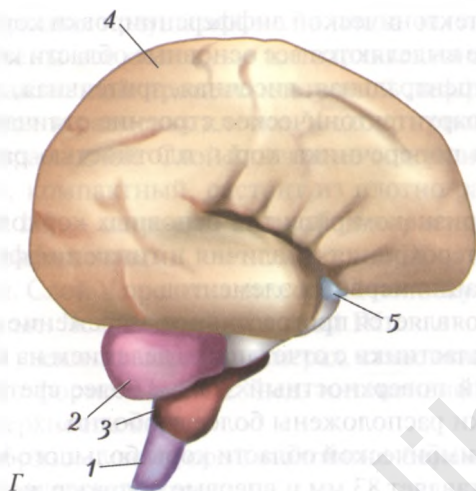
Пренатальный онтогенез является одним из важнейших этапов внутриутробного развития плода человека.



**Рис. 19.** Схема развития мозга плода:

*A* — мозг на стадии развития 3 мозговых пузырей: 1 — средний мозг; 2 — спинной мозг; 3 — ромбовидный мозг; 4 — передний мозг; 5 — Neuroporus anterior; 6 — Vesicula optica; *Б* — мозг плода в 5 недель: 1 — спинной мозг; 2 — продолговатый мозг; 3 — задний мозг; 4 — перешеек ромбовидного мозга; 5 — средний мозг; 6 — промежуточный мозг; 7 — конечный мозг; *В* — мозг плода в 9 недель: 1 — спинной мозг; 2 — продолговатый мозг; 3 — задний мозг; 4 — перешеек ромбовидного мозга; 5 — средний мозг; 6 — промежуточный мозг; 7 — конечный мозг





**Рис. 19.** Схема развития мозга плода (окончание):

Г — мозг плода в 16–17 недель: 1 — спинной мозг; 2 — задний мозг; 3 — продолговатый мозг; 4 — конечный мозг; 5 — промежуточный мозг

Последовательная смена основных этапов формирования мозга во II триместре беременности обусловлена, с одной стороны, генетической программой плода, с другой — факторами внешней среды через организм матери. Именно в пренатальном онтогенезе происходит формирование основ индивидуальной variability мозга ребенка.

На ранних стадиях пренатального онтогенеза (5–6 нед.) имеет место митоз нейронов в зоне мозговых пузырей и миграция нейронов к месту своей дальнейшей локализации. В 8 нед. является закладка новой коры. В этом периоде стенка полушария большого мозга состоит из четырех основных слоев: матрикса, межучочного слоя, корковой закладки и мозгового слоя.

Для этого гестационного возраста характерно единообразие строения новой коры. Закладка ее представляет собой однородное образование без какого-либо деления на отдельные формации. Клетки этого периода однородные, округлые, интенсивно окрашенные.

С 16 нед. развития плода происходит миграция клеток к месту новой коры, обособление основных корковых областей, на-

чало цитоархитектонической дифференцировки корковых слоев. В этом периоде выделяются все основные области коры (прецентральная, постцентральная, височная, зрительная, лимбическая и др.). Их цитоархитектоническое строение отличается изменением ширины поперечника коры, плотностью расположения нейронов.

Важным признаком развития основных корковых областей является их гетерохрония, различия в типах дифференцировки слоев и созревания нервных элементов.

Впервые появляется прогрессивное разрежение глубокой части корковой пластинки с отчетливым делением на компактный, густоклеточный поверхностный этаж и более светлый нижний этаж, где клетки расположены более свободно.

Площадь лимбической области коры большого мозга плода в 16–18 нед. составляет 83 мм<sup>2</sup> и впервые подразделяется на передний и задний отделы. Напомним, что именно с 14–16 нед. возникает вторая волна инвазии трофобласта в стенки спиральных артерий мышечных сегментов, благодаря которой резко возрастает кровоток и кровоснабжение плаценты и плода. Особенно усиливается кровоснабжение мозга плода.

К 22 нед. беременности начинают прогрессировать процессы внутри коры, появляются цитоархитектонические слои, впервые определяются отдельные цитоархитектонические поля мозга.

От всей закладки новой коры отграничивается первоначально слой I. В нижнем этаже раньше всего обособляется слой V, несколько позднее — слой III и т.д.

Вырисовывается горизонтальная исчерченность, отграничивается двигательное поле. У плода с 22-й недели, кроме общих генерализованных движений, появляются отдельные целенаправленные движения рук (сосет пальчик), касается уха и головы. Выделяются поля V, III, II, IV, VI.

К 22-й неделе беременности площадь лимбической области мозга составляет 117 мм<sup>2</sup>, т.е. 4% от площади той же коры взрослого человека. В период 22–28 нед. внутриутробного развития мозга плода происходит яркая гетерохромность образования отдельных цитоархитектонических полей, свойственных человеку, что проявляется в темпах стратификации отдельных слоев, интенсивном увеличении ширины поперечника коры большого мозга.

В коре больших полушарий мозга плода человека к 27–28-й неделе выделены все основные цитоархитектонические поля. Начинается активный процесс клеточной дифференцировки. Увеличиваются в размерах клетки V слоя, приобретая форму, близкую к пирамидной. Слой I почти не содержит клеток, слой II — темный, компактный, состоит из плотно расположенных клеток, слой III — широкий со свободно расположенными и интенсивно окрашенными клетками, слой IV — клетки плотно расположены. Слой V представляет собой полосу просветления, клетки крупные. Четко выделяется слой IV.

Нейроны увеличиваются в размерах, становятся более разнообразными по форме. После 28 нед. интенсивно увеличивается площадь поверхности коры.

Таким образом, во второй половине беременности (22–27 нед.) у плода происходит:

- четкая дифференцировка слоев коры большого мозга;
- послойное расположение корковых нейронов;
- морфологическое и функциональное созревание двигательной зоны и зоны вестибулярного аппарата.

Различия в строении мозга и его сосудистой системы у ребенка, родившегося на 28-й неделе, и у ребенка, родившегося в 36 нед., во много раз больше, чем между мозгом 3-месячного ребенка и мозгом взрослого человека.

Основная гетерохромия развития цитоархитектонических полей коры большого мозга, стратификация (обособление), образование 6-слойной коры серого вещества свойственно только человеку.

В этом периоде имеет место интенсивное увеличение массы мозга. С двух недель гестации, вплоть до 37-й недели, масса мозга увеличивается в 5 раз (!), поверхность коры теменной области — в 3 раза, затылочной области — в 6 раз.

Глия дифференцируется на астроциты и олигодендроциты. В мозговой ткани глия выполняет опорную, репаративную, трофическую, буферную и гемостатическую функции. Глиальные клетки стимулируют рост аксонов. Отдельные виды глиальных клеток выполняют специальные функции. Нейроны образуют множество контактов с капиллярами, которые транспортируют необходимые питательные вещества из крови в нейроны и про-

дукты метаболизма из нейрона в кровь. В периоды интенсивного построения неокортикальных структур интенсифицируется анаэробный гликолиз, образуются множественные контакты между нейронами, происходит их созревание, повышается функциональная активность мозга (можно регистрировать биопотенциалы мозга, характерные для сновидений).

Предполагают, что плоду снятся сны. Может быть, происходит считывание информации с генетического кода ДНК клетками мозга? Информация, несущая опыт предыдущих поколений и эволюции, позволяет ребенку легко обучаться. По образному выражению Л.О. Бадаляна, «новорожденный от рождения не способен ни к чему, кроме способности всему научиться».

В глубокой незрелости ЦНС плода заложена основа гибкого дифференцированного приспособления к изменяющимся условиям его роста. Никогда нельзя утверждать, что у больной матери родится только больной ребенок.

В процессе филогенеза подобная организация и строение коры большого мозга имеется только у человека, поэтому носит название *новой коры*.

Именно морфологическая зрелость коры больших полушарий большого мозга (неокортекс) лежит в основе диагностических критериев живо- и мертворождения, предложенных ВОЗ как необходимых для диагностики недоношенных новорожденных в 20–27 нед. гестации.

С 22 нед. гестации пренатальный период развития беременности считается перинатальным.

В развитии мозга существуют определенные закономерности, которые ВОЗ предложила в качестве критериев возрастного развития плода (табл. 5) во II триместре (20–27 нед. беременности).

Так, с 24–27 нед. беременности кора большого мозга плода осуществляет:

- интегративные функции регулирующих систем организма плода;
- адаптационно-компенсаторные реакции;
- динамическое взаимодействие корковых и корково-стволовых систем.

**Критерии возрастного развития мозга плода (ВОЗ)**

Срок беременности, нед.	Морфологические особенности большого мозга плода
20	Начало формирования шести слоев новой коры
21	Особое локальное расположение клеток Кахаля в молекулярном слое новой коры
21–22	Дифференцировка зернистого слоя коры, интенсивное увеличение размеров мозга
23	Диффузное расположение модулей в нижних этажах коры
24	Интенсивный ангиогенез, образование множества капилляров. Объединение нейронов в группы (пирамиды). Формирование структурно-функциональных единиц из 2–3 модулей
25–27	В цитоархитектонических слоях образуются пирамидные нейроны (новый вид клеток — клетки Беца). Увеличение ширины коры большого мозга. Скачок роста большого мозга. Олигодендроциты регулируют ионное равновесие, участвуют в образовании микроканалов. Формируется гематоэнцефалический барьер

Мозг плода развивается интенсивно, но неравномерно. Скачок роста большого мозга наблюдается в 27–28 и 32–37 нед. и сопровождается увеличением кровоснабжения плода.

Увеличивается ширина коры большого мозга и отдельных полей (в частности, двигательного). Продолжаются активные процессы клеточной дифференцировки, миграции и пирамидизации. Базальные ветви передней и средней мозговых артерий имеют крупные диаметры.

Основными структурными компонентами нервной ткани являются нейроны и нейроглия. Нейроны осуществляют возбудимость и проводимость мозга, нейроглия выполняет защитную, трофическую и секреторную функции.

Нейроглия принимает участие в образовании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Формирование ГЭБ в онтогенезе происходит одновременно с формированием высших структур (новая кора).

Гематоэнцефалический барьер — это специализированная система эндотелиальных клеток, которые расположены так плотно друг к другу, что защищают мозг от вредных веществ, цирку-

лирующих в крови. С другой стороны, клетки ГЭБ обеспечивают доставку в мозг необходимых метаболитов и нутриентов. В отличие от других капилляров, которые свободно осуществляют обмен по обе стороны своей стенки, ГЭБ строго ограничивает транспорт в мозг многих веществ (селективный отбор).

Нарушение проницаемости ГЭБ является ключевым компонентом в ряде осложнений беременности.

Следует подчеркнуть, что формирование неокортикальных структур, усложнение морфологической организации мозга сопровождается синтезом нейроспецифических белков. При нарушении проницаемости ГЭБ (гипоксия, воздействие инфекции) происходит проникновение нейроспецифических белков в интерстициальное пространство ткани головного мозга, распространение их с током спинномозговой жидкости и попадание в венозную кровь плаценты, а далее — в кровоток материнского организма.

Нейроспецифические белки являются сильными иммуногенами, способными вызвать продукцию противомозговых аутоантител и образование циркулирующих иммунных комплексов. Не с этим ли механизмом связан процесс острого иммунного воспаления эндотелия (эндотелиоз), который лежит в основе возникновения позднего гестоза? Самый ранний срок его начала совпадает с развитием ЦНС плода.

Механизм нарушения проницаемости ГЭБ представляется следующим образом:

1. Повреждение мембранных структур астроцитов (нейронов) и эндотелиоцитов в результате инфекции, интоксикации, ацидоза, метаболических расстройств, асфиксии.
2. Нарушение плотности контактов между эндотелиальными клетками, отек и набухание нейронов как следствие изменения ауторегуляции мозгового кровотока (мгновенная артериальная гипертензия, кратковременная ишемия, повышение гидродинамического давления в расширенных церебральных сосудах).
3. Открытие ГЭБ за счет метаболических нарушений у плода: повышение содержания в крови лактат-ацидоза, глутамат-кальциевая токсичность, выброс кининов, образование вторичных продуктов при повышенном перекисном окислении липидов (ПОЛ).

Еще в 1935 г. Л.С. Штерн рассматривала эклампсию как результат нарушения ГЭБ плода.

Организм матери не обладает какой-либо иммунологической толерантностью к белкам мозговой ткани. Поэтому «прорыв» плацентарного барьера и проникновение нейроспецифических белков мозга плода в кровь матери вызывает образование иммунных комплексов (ИК).

Иммунные комплексы проникают в печень матери, где разрушаются и элиминируются. Но не бесконечно. В связи с тем, что «закрыть» участки повышенной проницаемости плаценты невозможно, нейроспецифические белки (НСБ) продолжают поступать в материнский кровоток, накапливаясь в субэндотелиальном слое сосудов плаценты, спиральных артерий матки, в стенке сосудов почек, печени, легких и др. В механизме нарушения барьерной функции ГЭБ ключевым моментом является активация мощных медиаторов сосудистой проницаемости — кининов, которые повышают процесс аутосенсibilизации к НСБ плода.

Повышают проницаемость ГЭБ некоторые лекарственные средства: папаверин, но-шпа, которые, по-видимому, нельзя применять при гестозе, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), гипертонической болезни.

По-видимому, гипоксия мозга плода и проницаемость ГЭБ являются пусковым механизмом в цепи сложных процессов, которые продолжаются даже в условиях прекратившейся гипоксии. У плода могут задерживаться дифференцировка нейробластов, частичная деструкция матрикса, гибель и склероз части нейронов.

К 27 нед. гестации внутриутробный плод сформирован полностью. Закончена даже половая дифференцировка мозга. Структуры нейроэндокринной системы плода такие же, как у взрослого человека. Чертеж человеческого организма закончен. Далее происходит только увеличение размеров клеток и рост органов и тканей.

С этого времени взаимоотношения эндокринных органов осуществляются через ЦНС, совершенствуются механизмы регуляции и интеграции нейроэндокринной системы.

В 24 нед. длина плода составляет 30 см, а масса тела — 600–800 г. Если произойдут сверххранние преждевременные роды, то

плод может родиться не только живым, но существовать вне организма матери (конечно, при соблюдении температурного режима, особенностей питания, приближенных к условиям матки). Глубоконедоношенный новорожденный может совершать дыхательные движения, которые без поддержки искусственной вентиляции легких быстро истощаются.

Согласно приказу МЗ РФ «О переходе на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мертворождения» (1992), все новорожденные, родившиеся с массой тела от 500 до 999 г, если они прожили более 168 ч (7 сут) после рождения, так же как и дети с большей массой тела, регистрируются в органах ЗАГСа.

Напомним, что масса плода 500 г соответствует 22 нед. гестационного возраста.

Выживаемость новорожденных в сроки беременности до 24 нед. низкая. Так, в мире нет ни одного сообщения о благоприятном исходе для плода, родившегося в 22 нед. В 23 нед. гестации выживают только 10% новорожденных, но уже в 24 нед. — 60%, а в 27 нед. — 80–90% (конечно, при соблюдении необходимых режимов выхаживания).

Необходимо отметить, что плоды, преждевременно родившиеся до 22 нед., не выживают из-за отсутствия новой коры и глубокой незрелости органов и систем.

### 2.2.9. Надпочечники плода

Корковое вещество надпочечников плода развивается из мезодермальной ткани, а мозговое вещество из ткани нервной трубки (нервного гребешка). В процессе эмбрионального развития они сливаются. С 8 нед. беременности корковое вещество надпочечников дифференцируется и постепенно увеличивается в размерах. Далее, к 20–22 нед. беременности корковое вещество надпочечников становится размером с почку. Это фетальная зона, содержащая стрессовые гормоны, которые необходимы плоду для осуществления приспособительных и защитных реакций и для процесса рождения. В фетальной зоне коркового вещества синтезируется значительное количество ДГЭА и ДГЭА-С, которые являются предшественниками синтеза эстрогенов, вырабатываемых плацентой. В процессе родов и в первые месяцы



после рождения фетальная зона подвергается регрессии и в ней образуются три зоны коркового вещества надпочечников — клубочковая, пучковая и сетчатая. В клубочковой зоне синтезируется альдостерон, в пучковой и сетчатой — кортизол и андрогены. Кортизол поддерживает уровень глюкозы у плода, альдостерон сохраняет ОЦК за счет обеспечения задержки натрия, регуляции ренин-ангиотензиновой системы плода.

### 2.2.10. Щитовидная железа плода

Закладка щитовидной железы у плода происходит на 4–5-й неделе беременности из энтодермы как выпячивание стенки глотки между 1-й и 2-й парами жаберных карманов. Щитовидная железа плода приобретает способность захватывать йод только с 10–12-й недели беременности, а синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны начинает с 15-й недели. Примерно к этому же времени происходит созревание гипоталамо-гипофизарной системы, и в крови у плода начинает определяться ТТГ.

Далее, к 18-недельному сроку щитовидная железа полностью дифференцирована и активно функционирует. В околоплодных водах определяется тироксин. Для развития и функционирования щитовидной железы плода необходима материнская стимуляция тиреолиберинном в достаточном количестве.

Снижение или слишком сильная стимуляция щитовидной железы может привести к усилению, а далее ослаблению ее функции. Это нарушает развитие мозга плода (уменьшение массы головного мозга), вызывает образование зоба, приводит к различным нарушениям со стороны нейропсихической сферы в постнатальном развитии (косоглазие, снижение памяти, трудности обучения, концептуального и числового мышления).

При снижении поступления йода во время беременности (регионы проживания с дефицитом йода, гипотиреоз) необходимо применение препаратов йода (рекомендации эндокринолога).

### 2.2.11. Формирование нейроэндокринной системы плода

Несмотря на то что гипоталамус и гипофиз функционируют как единая интегрированная система с момента своего образования

и до конца жизни, они имеют различное эмбриональное происхождение. Закладывается гипоталамус и гипофиз одновременно на 5-й неделе гестации.

Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) развивается из кармана Ратке непосредственно под гипоталамусом. Задняя доля гипофиза в действительности является продолжением гипоталамуса и имеет исключительно невральное происхождение. Расположены гипоталамус и гипофиз снаружи от ГЭБ, который полностью формируется к 22 нед. беременности. В гипоталамо-гипофизарной системе осуществляется интеграция нервной и эндокринной функций.

В среднефетальном периоде усложняется строение сосудов мозга. К сроку 20–21 нед. развития сформирована сосудистая система головного мозга, полностью обеспечивающая потребности его интенсивного развития.

Гипоталамус секретирует рилизинг-гормоны. В гипофизе высвобождаются гонадотропины: статины и либерины. Мозговые структуры продуцируют нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин) и нейропептиды.

Содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови плода мужского и женского пола различно. Уровень ФСГ в 3 раза выше у плодов женского пола. В ответ на продукцию гонадотропных гормонов яичника происходят процессы образования фолликулов.

Тестостерон, продуцируемый яичком плода, определяет формирование мужской дифференцировки гипоталамо-гипофизарной области мозга. Нарушение гормонального равновесия между эстрогенами и андрогенами может привести ко многим патологическим состояниям, которые клинически проявятся через 20–30 лет жизни.

В раннем и среднефетальном периодах у плода мужского пола интенсифицируется продукция тестостерона. Андрогены необходимы для преобразования полового центра гипоталамуса в мужской, который с этого времени осуществляет только тонический тип секреции гонадотропинов. Из тестостерона частично образуется эстрадиол ( $E_2$ ). При нормальном развитии плода развивается специфический механизм защиты от избыточного

содержания  $\text{Э}_2$ . АФП также частично связывает  $\text{Э}_2$ , препятствуя его избыточному накоплению.

Недостаточная продукция фетального тестостерона и дегидротестостерона может привести к крипторхизму (неопущению яичка), снижению чувствительности к андрогенам, риску развития опухолей яичка, гипоспадии, мужскому псевдогермафродитизму.

**Мужской псевдогермафродитизм** — это состояние, когда имеются яички, но фенотип наружных и/или внутренних половых органов — женский. Это патология редкая, ее причины крайне разнообразны:

- синдром нечувствительности к андрогенам;
- недостаточность  $5\alpha$ -редуктазы, трансформирующей тестостерон в дегидротестостерон;
- врожденная липоидная гиперплазия надпочечников;
- мутация гена ФДМП.

Новорожденного идентифицируют как девочку, потому что наружные гениталии сформированы по женскому типу. Но в пубертатном возрасте диагностируют первичную аменорею. При обследовании выявляют короткое влагалище, отсутствие матки и яичников. Полная нечувствительность к андрогенам составляет около 10% от всех случаев первичной аменореи.

**Нечувствительность к андрогенам** — это результат мутации генов, кодирующих эти рецепторы.

В головном мозге формируются множественные межнейронные связи (20–23 нед.). Запись биоэлектрической активности мозга фиксирует циклы сна и бодрствования.

Развитие нервной системы происходит в течение всего внутриутробного периода с 3-й недели беременности, вплоть до ее окончания, а также продолжается после рождения еще 2 года. Для развития головного мозга необходимо нормальное функционирование щитовидной железы. Способность воспринимать звуки и свет, реагировать на них появляется у плода в 24 нед. гестации.

В генетической программе внутриутробного развития предусмотрено последовательное переключение и депрессия тех или иных генов, контролирующих смену периодов развития плода, чередование фаз дифференцировки и пролиферации клеток, со-

хранение запрограммированного числа клеток в каждом органе, в том числе в головном мозге плода. Воздействие повреждающих факторов (гипоксия, инфекция, токсические радикалы) могут задерживать процессы переключения генов, что может привести к гипоплазии отдельных органов и физиологических систем. Могут сохраниться клетки эмбрионального типа (гетерохромная дисплазия мозга, почек, гонад).

Плод реагирует на недостаточность содержания того или иного гормона матери. При сахарном диабете у матери поджелудочная железа плода усиленно продуцирует инсулин, тем самым провоцируя ее преждевременную гиперсекрецию, которая через несколько лет (или даже месяцев) перейдет в гипофункцию. То же происходит и при гипофункции щитовидной железы. Интенсивная продукция ТТГ у плода временно компенсирует гипотиреоз матери, но затем происходит срыв механизмов секреции этих гормонов, что особенно опасно из-за повреждающего влияния на клетки мозга. В этих случаях нередко плод предпочитает родиться преждевременно.

### **2.2.12. Развитие плаценты**

Во II триместре беременности (13–20 нед.) продолжает увеличиваться масса плаценты за счет роста новых ворсин. Еженедельно масса плаценты возрастает на 10 г. Начинают образовываться дольки — котиледоны. В 16 нед. гестации масса плаценты и плода выравниваются, далее масса плода начинает обгонять массу плаценты.

С ростом плода требуется большее количество крови в межворсинчатом пространстве, поэтому в плаценте увеличивается количество капилляров, а в каждой ворсине капилляр приближается от центра к периферии для лучшего обмена с кровью матери. Капилляры ворсин пульсируют ритмично, ворсины то удлиняются, то укорачиваются. Объем крови в межворсинчатом пространстве составляет 300–350 мл.

Но с ростом плода плаценте требуется больший приток крови, что и обеспечивает феномен гестационной перестройки маточно-плацентарных сосудов, способствующий 12-кратному увеличению объема МПК.

На 16–18-й неделе беременности начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта за счет миграции клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в глубь стенок миометральных сегментов спиральных артерий, что сопровождается разрушением эластомышечных компонентов сосудов и замещением их фибриноидом. В это же время наблюдается проникновение интерстициального цитотрофобласта в миометрий для активации изменений в сосудистой стенке.

В результате практически полной деструкции мышечных элементов эндо- и миометральных сегментов спиральных артерий происходит значительное расширение их просвета и исчезновение реакции ответа на воздействие вазопрессорных факторов, что обеспечивает дальнейший прирост маточно-плацентарного кровотока.

Предполагается, что управляющую роль в этом сложном процессе выполняют децидуальные клетки, которые продуцируют местнодействующие регуляторы пролиферации и инвазии цитотрофобласта. Происходящие изменения в стенках спиральных артерий следует рассматривать как адаптационный физиологический процесс, направленный на обеспечение непрерывного адекватного притока крови к межворсинчатому пространству.

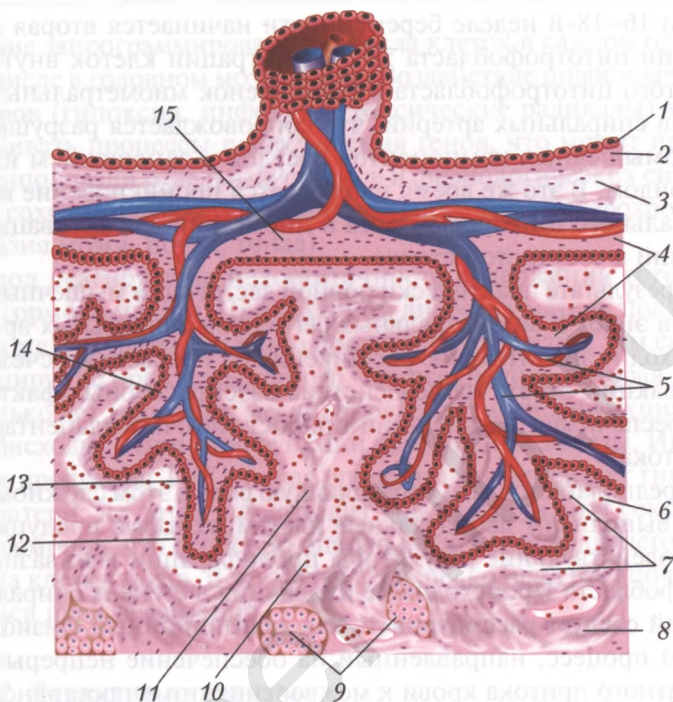
Гестационная перестройка сосудистой системы матки сопровождается интенсивной продукцией простагландинов класса  $E_2$ , снижением общего сосудистого сопротивления и, соответственно, снижением системного артериального давления у матери (в среднем на 10–12 мм рт. ст.).

Весь процесс гестационной сосудистой перестройки спиральных артерий матки завершается к концу 20-й недели беременности.

С 20 нед. начинается активный рост незрелых промежуточных ворсин и смена типа стромы на более плотную.

Плаценту считают внезародышевым органом плода, хотя в ее состав входят кровеносные русла, как плода, так и матери, тесно прилегающие одно к другому (рис. 20). Из всех органов плода плацента кровоснабжается наиболее интенсивно (40% от сердечного выброса плода).

К концу беременности она конкурирует с плодом за питательные вещества, потребляя большую часть глюкозы и кислоро-



**Рис. 20.** Строение плаценты:

1 — однослойный призматический эпителий; 2 — плотная волокнистая соединительная ткань; 3 — рыхлая соединительная ткань; 4 — соединительная ткань; 5 — сосуды ворсин; 6 — материнская кровь; 7 — межворсинчатое пространство; 8 — базальная пластина; 9 — децидуальные клетки; 10 — спиральные артерии; 11 — соединительнотканнные перегородки (септы); 12 — синцитиотрофобласт; 13 — цитотрофобласт; 14 — створовая ворсина; 15 — хориальная пластина

да, доставляемые в матку. Функциональной единицей плаценты является котиледон. В зрелой плаценте их насчитывается около 120, они группируются в видимые невооруженным глазом дольки. Каждый котиледон представляет собой створовую ворсину, отходящую от хориальной пластинки и делящуюся на многочисленные ветви. Створовые ворсины, разделяясь, образуют ворсины второго и третьего порядка, которые, в свою очередь, дают начало терминальным ворсинам, непосредственно участвующим в обмене веществ между матерью и плодом. Центр каждого ко-

тиледона содержит полость, куда поступает материнская кровь из спиральной артерии, омывая ворсины. Вначале кровь движется вертикально к поверхности хориальной пластинки, затем распространяется в латеральном направлении, проникая между терминальными ворсинами (на этом этапе происходит обмен веществ между материнской и плодовой кровью).

При этом материнская кровь обедняется кислородом и питательными веществами, насыщается углекислым газом и продуктами жизнедеятельности плода. Затем кровь попадает в узкие венозные каналы между котиледонами, по которым движется обратно к децидуальной оболочке, где попадает в маточные вены и возвращается в материнский кровоток. Таким образом, материнский и плодовый кровоток разделены тремя слоями ткани: клетками трофобласта, соединительной тканью ворсины и эндотелиальными клетками капилляров плода. Однако при ультрамикроскопическом исследовании терминальных ворсин, расположенных внутри котиледона, выявляются многочисленные участки, в которых клетки эндотелия и трофобласта сливаются, образуя тончайшую сосудисто-синцитиальную мембрану, через которую в основном и происходит диффузия газов и питательных веществ.

Приток материнской крови к плаценте увеличивается в течение беременности с 50 мл/мин в I триместре до 600 мл/мин к моменту родов.

Известно, что нарушение первой волны инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий приводит к первичной плацентарной недостаточности, снижению кровоснабжения плаценты и плода. Это чаще всего приводит к самопроизвольному выкидышу в I триместре.

Нарушение второй волны инвазии цитотрофобласта в стенки миометриальных спиральных артерий также сопровождается снижением перфузии плаценты.

Допплерометрическое исследование МПК позволяет определить снижение артериального притока крови и в ряде случаев затруднение венозного оттока в 21–24 нед. беременности, что является прямым следствием недостаточности второй волны инвазии трофобласта. Именно эти пациентки должны быть отнесены в группу риска по развитию ФПН, ЗВУР плода и гестозу.

Причинами нарушения инвазии цитотрофобласта во II триместре беременности могут быть заболевания матери (артериальная гипертензия, болезни соединительной ткани, сахарный диабет, АФС, инфекции, нейроэндокринно-обменные нарушения (гипоталамический синдром, ожирение).

Все эти заболевания приводят к формированию небольшой плаценты или тонкой распластанной плаценты. В таких клинических наблюдениях нередко выявляются кровоизлияния (инфаркты), базальные гематомы или участки ишемического некроза котиледона (следствие тромбоза сосуда).

Наиболее частыми клиническими проявлениями нарушения развития плаценты являются:

- ФПН;
- поздний выкидыш;
- гестоз;
- ЗВУР плода.

Строение плаценты в эти сроки характеризуется усложнением ворсинчатого дерева, а также дифференцировкой ворсин на следующие три типа:

- опорные ворсины;
- промежуточные незрелые ворсины;
- промежуточные зрелые ворсины.

В начале II триместра беременности доминируют промежуточные незрелые ворсины. Промежуточные дифференцированные только появляются и составляют не более 10–15% от массы ворсин. К 24–27 нед. беременности преобладают промежуточные зрелые (дифференцированные) ворсины и 5–10% терминальных (окончательных) ворсин. Возрастает диффузная способность плаценты, что также способствует росту плода. Плацента обеспечивает трансплацентарный переход от матери к плоду иммуноглобулинов класса G, которые защищают плод от воздействия инфекционного агента. Когда у матери количество IgG снижено (хроническая инфекция, наличие длительно текущего заболевания, стресс), риск инфицирования плода возрастает, в связи с чем необходимо внутривенное введение беременной женщине иммуноглобулина. При острой инфекции, с которой мать столкнулась впервые, секретируются IgM.



В процессе развития беременности плацента синтезирует практически все известные гормоны женского организма, используя материнские и плодовые предшественники.

Каждый из гормонов, которые продуцируются плацентой, соответствует гипофизарному или гипоталамическому гормону по биологическим и иммунологическим свойствам, а также известным стероидным половым гормонам.

Среди гормонов белковой природы, аналогичных гипофизарным, плацента вырабатывает:

- хорионический гонадотропин;
- плацентарный лактоген;
- хорионический тиреотропин;
- пролактин;
- предполагается существование плацентарного кортикотропина.

Кроме того, плацента продуцирует родственные АКТГ пептиды, включая  $\beta$ -эндорфины и  $\alpha$ -меланостимулирующий гормон.

К гормонам, которые аналогичны гипоталамическим, относятся:

- гонадотропин-рилизинг-гормон;
- тиреотропин-рилизинг-гормон;
- соматостатин.

Отличие плаценты от других эндокринных органов заключается также и в том, что она продуцирует одновременно различные по своей структуре гормоны — белковой и стероидной природы.

Из стероидных гормонов плацента синтезирует прогестерон и эстрогены (эстрон, эстриол, эстрадиол).

Плацентарные гормоны вырабатываются децидуальной тканью, синцитио- и цитотрофобластом.

До недавнего времени децидуальная и фетальные оболочки не рассматривались как активные эндокринные образования. В настоящее время получены данные о том, что эти структурные элементы синтезируют и метаболизируют ряд гормонов, а также отвечают на гормональные воздействия (судя по наличию в них соответствующих рецепторов). Децидуальная оболочка

имеет тесный контакт с плодом через амниотическую полость и подлежащий миометрий и считается зоной взаимного влияния матери и плода посредством гормонов и рецепторов.

Плацента в определенной степени является автономным, саморегулирующимся органом, независимым от гипоталамо-гипофизарных регуляторных воздействий. Секретция плацентарных гормонов не управляется механизмами, контролирующими выработку гормонов эндокринными железами.

Более подробно остановимся на характеристиках гормонов, синтезируемых плацентой.

**Хорионический гонадотропин** является первым гормоном, который синтезируется клетками трофобласта. Его появление в крови свидетельствует о произошедшей имплантации.

Хорионический гонадотропин является гликопротеидом, имеет определенное структурное и функциональное сходство с пролактином. Синтезируется ХГ, главным образом, в синцитиотрофобласте, а также в синцитиальных почках и свободных симпластах.

Подобно всем гликопротеидным гормонам ХГ состоит из двух субъединиц:  $\alpha$  и  $\beta$ . Если не считать очень слабых различий,  $\alpha$ -субъединица одинакова у всех гликопротеидных гормонов, а  $\beta$ -субъединица определяет их специфичность.

Начиная с ранних сроков беременности, ХГ выполняет лютеотропную функцию, поддерживая стероидогенез в желтом теле яичниками и способствуя его превращению в желтое тело беременности. Биологическое действие ХГ имитирует активность ФСГ и пролактина, стимулируя функциональную активность желтого тела и непрерывную продукцию прогестерона. В свою очередь, прогестерон определяет степень развития децидуальной оболочки.

Хорионический гонадотропин способствует синтезу эстрогенов в фетоплацентарном комплексе, а также участвует в процессе ароматизации андрогенов плодового происхождения. При этом ХГ регулирует и стимулирует продукцию стероидов у плода, так как с его участием в корковом веществе надпочечников плода секретруется ДГЭА-С, а яички плода мужского пола выделяют тестостерон. Таким образом, ХГ влияет на формирование функциональной активности гонад и надпочечников плода.

Наращение уровня ХГ, а также синтезируемых желтым телом и плацентой стероидных гормонов, приводит к торможению циклической секреции гипофизарных гонадотропных гормонов, что проявляется низким содержанием в крови беременных ФСГ и пролактина.

Хорионический гонадотропин способствует торможению иммунологических реакций организма беременной путем индукции супрессорных Т-клеток, препятствуя отторжению плодного яйца. Сегодня ХГ рассматривается как основной иммунодепрессант в предотвращении иммуноконflikта и отторжения плода.

Гормон оказывает также тиреоидстимулирующий эффект, так как в молекуле ХГ обнаружены участки, обеспечивающие взаимодействие с рецепторами тиреотропного гормона (ТТГ).

В ранние сроки беременности экскреция ХГ с мочой отражает гормональную функцию трофобласта. С мочой гормон начинает выделяться со 2-й недели, достигая наивысшего уровня в 10 нед., после чего его концентрация уменьшается и поддерживается на определенном уровне до окончания беременности (с повторным пиком в 32–34 нед.).

Следует подчеркнуть, что методика определения ХГ в моче имеет недостатки из-за низкой чувствительности и малой специфичности, что нередко обусловлено перекрестной реакцией с пролактином. Кроме того, показатели уровня ХГ в моче обладают инертностью во времени, варьируя в достаточно широких индивидуальных пределах. Так, уже при начавшемся самопроизвольном аборте и смерти плода ХГ часто снижается очень медленно и какое-то время может давать положительный результат, свидетельствующий о нормальной гормональной функции.

Хорионический гонадотропин в сыворотке материнской крови выявляется уже на 8–9-й день после зачатия. В I триместре беременности концентрация ХГ повышается очень быстро, удваиваясь каждые 2–3 дня, достигая максимума на 8–10-й неделе беременности. Затем количество гормона значительно снижается (до 10–20 тыс. ЕД) и сохраняется на одинаковом уровне до окончания беременности. Второй (небольшой) пик (30–35 тыс. ЕД) имеет место в 34 нед. беременности.

Кроме целых, недиссоциированных молекул ХГ, в периферической крови циркулируют также и свободные  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы гормона.

При патологии трофобласта, которая чаще всего сопровождается неразвивающейся беременностью или угрозой ее прерывания, отмечается снижение уровня ХГ.

Повышенное содержание гормона может быть обусловлено наличием многоплодной беременности, патологической пролиферацией клеток трофобласта при пузырьном заносе или хромосомными абберациями у плода.

**Плацентарный лактоген (хорионический соматомаммотропин)** имеет биологическое и иммунологическое сходство с гормоном роста гипофиза (его называют гормоном роста беременных). Название «плацентарный лактоген» гормон получил из-за предполагаемого лактогенного эффекта.

Плацентарный лактоген способствует стимуляции формирования секреторных отделов молочных желез у беременных. Этот гормон в синергизме с ХГ поддерживает стероидогенез в желтом теле яичника, стимулирует развитие плода (эпифизарный рост костей). Важная биологическая роль ПЛ заключается в регуляции углеводного и липидного обмена. Гормон стимулирует выделение инсулина, оптимизирует утилизацию глюкозы в организме матери, сберегая ее для плода, способствует накоплению жира, обеспечивает увеличение содержания в плазме свободных жирных кислот, создавая необходимый энергетический резерв.

Считается, что ПЛ относится к метаболическим гормонам, обеспечивающим плод питательными веществами.

Источником энергии для плода являются кетоновые тела, которые образуются из жирных кислот, проникающих через плаценту. Кетогенез также регулируется ПЛ.

Итак, ПЛ регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на мобилизацию энергетических ресурсов для роста и развития плода. Гормон оказывает катаболическое действие, сохраняя адекватное поступление субстратов для метаболических систем плода.

В I триместре беременности основной синтез ПЛ осуществляется вневорсинчатым цитотрофобластом. В более поздние

сроки гормон синтезируется синцитиотрофобластом ворсин. Большая часть ПЛ (90%) поступает в кровь беременной, а остальные 10% попадают в околоплодные воды и к плоду.

Гормон определяется в сыворотке крови беременной радиоиммунологическим методом, начиная с 5–6-й недели. В связи с увеличением функциональной активности и массы плаценты продукция гормона нарастает и достигает максимальных значений к 36–38 нед., после чего происходит некоторое снижение его концентрации. Действие гормона определяет метаболическую и биосинтетическую функции синцитиотрофобласта.

Колебания индивидуальных показателей ПЛ обусловлены размерами плаценты и массой плода.

Клиническое значение определения уровня ПЛ в сыворотке крови обусловлено тем, что снижение концентрации гормона свидетельствует о нарушении функции плаценты.

Многплодная беременность приводит к увеличению концентрации гормона пропорционально массе и числу плацент.

При ФПН и нарушении эндокринной функции плаценты падение уровня ПЛ как основного метаболического гормона беременности является одним из патогенетических факторов задержки развития плода.

Во второй половине беременности прогностическое значение имеет только низкий уровень ПЛ. Выраженная ФПН, как правило, сопровождается снижением концентрации ПЛ более чем на 50% по сравнению с нормативными показателями, характерными для данного срока беременности. Об антенатальной смерти плода свидетельствует уменьшение уровня гормона на 80% и более.

При угрозе прерывания беременности снижение уровня ПЛ является одним из ранних диагностических признаков.

Учитывая, что изменение выработки гормона находится в прямой зависимости от массы плаценты, а также от степени тяжести и длительности осложнения, оценка уровня ПЛ должна быть дифференцированной. Так, при сахарном диабете и при гемолитической болезни плода сопутствующая им макросомия и увеличение массы плаценты маскирует снижение уровня ПЛ, что не отражает истинного состояния фетоплацентарной системы.

**Пролактин (лютеотропный гормон — ЛТГ)** преимущественно синтезируется в децидуальной оболочке и в передней доле гипофиза. Регуляторные механизмы децидуальной и гипофизарной продукции пролактина различны. Это, в частности, доказывается тем, что дофамин не тормозит продукцию гормона децидуальной оболочкой.

Количество циркулирующего в крови беременных пролактина, который определяется радиоиммунологическим методом, возрастает уже в I триместре (5–6 нед.) и ко времени родов в 10 раз превышает исходный уровень. Основным стимулятором пролактина являются эстрогены.

Структурное сходство пролактина с ПЛ обуславливает его физиологическую роль в регуляции функции молочных желез. Кроме того, пролактин имеет определенное значение в синтезе сурфактанта и в процессе фетоплацентарной осморегуляции, что связано с его воздействием на осмотические процессы в стенке амниона.

**Хорионический тиреотропин.** Синтезируется плацентой и является гормоном белкового происхождения. По своим физико-химическим, иммунологическим и гормональным свойствам близок к ТТГ гипофиза. Исходя из этого выявлено, что хорионический тиреотропин поддерживает секрецию тиреоидных гормонов. Тиреоидстимулирующее действие наиболее выражено в ранние сроки беременности, а затем несколько снижается.

Специфическая роль гормона во время беременности полностью еще не изучена. Однако отмечено, что активация функции щитовидной железы (а иногда и гипертиреоз) выявляются при пузырном заносе и других опухолях трофобласта.

**Хорионический кортикотропин**, синтезируемый трофобластом, обладает кортикотропной активностью. Гормон вызывает резистентность гипофиза к действию глюкокортикостероидов по механизму обратной связи.

Плацента синтезирует также родственные АКТГ пептиды, к которым, в частности, относится  **$\beta$ -эндорфиноподобный пептид**, аналогичный по действию синтетическому  $\beta$ -эндорфину. При этом синтез гормона идентичен гипофизарному. Напомним, что в гипофизе синтезируется гормон-предшественник гликопро-

теид, названный проопиомеланокортин. От него отщепляется АКТГ и группа пептидов, включающая  $\beta$ -липотропин,  $\beta$ -эндорфин и  $\alpha$ -меланостимулирующий гормон. То же самое происходит и в плаценте.

Биологическая роль  $\beta$ -эндорфина еще мало изучена. Уровень этого вещества во время беременности очень низкий (около 15 пг/мл). Во время потуг количество  $\beta$ -эндорфина возрастает в 5 раз, а при рождении плода — в 7,5–10 раз. Схожие концентрации  $\beta$ -эндорфина (105 пг/мл) отмечены в крови пуповины плода к началу родов.

Источником синтеза  $\beta$ -эндорфиноподобного пептида для обезболивания плода в процессе его прохождения через родовые пути является плацента. Возможно, также в этом участвует и гипофиз плода, так как многие факторы, повышающие уровень гипофизарного АКТГ увеличивают и концентрацию  $\beta$ -эндорфина. Гипоксия и ацидоз могут вызвать повышение уровня  $\beta$ -эндорфина, а также  $\beta$ -липотропина и АКТГ.

Как уже было отмечено, плацента синтезирует такие гормоны, как гонадотропин-рилизинг-гормон, тиреотропин-рилизинг-гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон, которые аналогичны гипоталамическим гормонам. Вполне вероятно, что плацента синтезирует и другие гормоны-рилизинги, которые вырабатываются цитотрофобластом.

В плаценте выявлен **соматостатин**, который вырабатывается цитотрофобластом. Отмечено, что по мере прогрессирования беременности синтез гормона уменьшается. При этом снижение продукции соматостатина трофобластом сопровождается усилением секреции ПЛ.

Цитотрофобластом синтезируется **релаксин**, который является гормоном, относящимся к семейству инсулинов. Релаксин оказывает релаксирующее воздействие на матку, снижает ее сократительную активность, увеличивает растяжимость ткани шейки матки и эластичность лобкового симфиза. Такое действие гормона обусловлено его влиянием на рецепторы, расположенные в амнионе и хорионе. Это, в свою очередь, способствует активации специфических ферментов, под воздействием которых происходит деградация коллагена и уменьшение синтеза новых коллагеновых элементов.

**Эстрогены** (эстрон — Э<sub>1</sub>, эстрадиол — Э<sub>2</sub>, эстриол — Э<sub>3</sub>) являются стероидными половыми гормонами и также образуются в фетоплацентарной системе.

В начале беременности, когда плацента еще не сформирована как эндокринный орган и не функционирует корковое вещество надпочечников плода, основное количество эстрогенов вырабатывается в желтом теле яичников матери.

В срок беременности 12–15 нед. продукция эстрогенов возрастает, а среди их фракций начинает преобладать эстриол (Э<sub>3</sub>). При этом соотношение фракций эстрогенов эстриол — эстрон — эстрадиол составляет 30:2:1. В конце беременности количество эстриола увеличивается в 1000 раз по сравнению с исходным состоянием.

Холестерин, синтезируемый в организме беременной, в плаценте преобразуется в прегненолон и в прогестерон. Плацентарный прегненолон поступает в организм плода и наряду с плодовым прегненолоном в надпочечниках плода трансформируется в дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С).

В печени плода ДГЭА-С гидролизуется до 16-ОН-ДГЭА-С, который переходит в плаценту, где под воздействием сульфатазы и ароматазы превращается в эстриол.

В печени беременной образуются соединения эстриола с глюкуроновой кислотой — глюкурониды и сульфаты, которые выводятся из организма в основном с мочой и в небольшом количестве с желчью.

Большая часть (90%) циркулирующего в крови беременных эстриола образуется из андрогенных предшественников плодового происхождения, 10% эстриола синтезируется в надпочечниках матери.

Плацента и плод представляют собой единую, функционально взаимосвязанную систему синтеза эстрогенов, которые ни плацента, ни плод в отдельности не в состоянии продуцировать в достаточном количестве.

Эстрогены участвуют в регуляции биохимических процессов в миометрии, обеспечивают нормальный рост и развитие матки во время беременности, влияют на ее сократительную активность, увеличивают активность ферментных систем, способствуют повышению энергетического обмена, накоплению гликогена



и АТФ, которые необходимы для развития плода. Эстрогены также вызывают пролиферативные изменения в молочных железах, и в синергизме с прогестероном участвуют в подготовке их к лактации.

Учитывая, что секреция эстриола преобладает во время беременности над другими фракциями эстрогенов и зависит от предшественников, синтезируемых надпочечниками и печенью плода, уровень этого гормона в крови беременных и экскреция его с мочой в большей степени отражает состояние плода, чем плаценты.

При нарушениях со стороны плода уменьшается продукция 16-ОН-ДГЭА-С, что приводит к уменьшению синтеза эстриола плацентой. Угнетение ферментативной активности плаценты также сопровождается уменьшением выработки Э<sub>3</sub>.

Эстриол в крови беременных определяют при помощи радиоиммунологического метода с учетом суточных колебаний уровня гормона.

Для определения уровня эстриола в моче используют метод хроматографии.

В первые недели беременности содержание эстрогенов в крови и экскреция их с мочой находится на уровне, соответствующем активной фазе желтого тела у небеременных женщин.

Дальнейшее развитие физиологической беременности сопровождается возрастанием количества эстриола в крови и моче. Учитывая широкие колебания уровня эстриола в течение беременности, рекомендуется проводить повторные динамические исследования гормона, что является более надежным тестом, чем однократная диагностика.

Выраженное снижение, постоянно низкая величина или недостаточный подъем уровня эстриола указывает на нарушения со стороны фетоплацентарной системы.

Для подтверждения ФПН используют также соотношение количества эстриола в плазме крови и в моче, выражающееся эстриоловым индексом, который уменьшается по мере прогрессирования осложнения.

Патологические состояния, связанные с нарушением маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, затрудняют обмен предшественников синтеза эстрогенов между плацентой

и плодом, нарушают ферментативную активность плаценты, отрицательным образом влияют на процессы жизнедеятельности плода.

Наиболее часто низкие значения эстриола в крови беременных имеют место при наличии задержки развития плода, гипоплазии его надпочечников, анэнцефалии, синдроме Дауна, внутриутробной инфекции и смерти плода.

Снижение экскреции эстриола с мочой до 12 мг/сут и менее свидетельствует о выраженном нарушении фетоплацентарного комплекса.

Терапия кортикостероидами во время беременности вызывает подавление функции коркового вещества надпочечников плода, что приводит к снижению уровня синтеза гормона.

Аналогичный результат может быть получен на фоне приема беременной ампициллина из-за нарушения метаболизма в кишечнике и сокращения объема эстриол-3-глюкуронида, возвращающегося в печень.

Тяжелые заболевания печени у беременной могут приводить к нарушению конъюгации эстрогенов и повышенному выведению их с желчью.

При нарушении функции почек у беременной и снижении клиренса эстриола также происходит уменьшение содержания гормона в моче и повышение его в крови, что не может адекватно отражать состояние плода.

В ряде случаев могут иметь место дефекты ферментных систем плаценты (недостаточность сульфатазы), которые являются причиной низкого значения эстриола при нормальном состоянии плода.

Наличие крупного плода, а также многоплодной беременности нередко влечет за собой повышение уровня эстриола.

**Прогестерон** является одним из наиболее важных гормонов, влияющих на развитие беременности, и обладает многообразием функций. Под действием этого гормона происходит децидуальная трансформация эндометрия, обеспечивающая имплантацию плодного яйца. Прогестерон подавляет сократительную активность матки и способствует поддержанию тонуса ее истмико-цервикального отдела, создавая опору для растущего плодного яйца. Обладая иммуносупрессивным действием, прогестерон

влияет на подавление реакций отторжения плодного яйца, является предшественником синтеза стероидных гормонов плода, а также влияет на обмен натрия в организме беременной, способствуя увеличению объема внутрисосудистой жидкости и адекватному удалению продуктов метаболизма плода.

Нарушение перечисленных функций вследствие снижения уровня прогестерона, особенно в ранние сроки беременности, значительно увеличивает риск ее прерывания и создает предпосылки для развития ФПН.

Кроме того, прогестерон усиливает пролиферативные процессы в молочных железах, подготавливая их к лактации.

На начальных этапах развития беременности (первые 6 недель) основным источником прогестерона является желтое тело, функция которого стимулируется ХГ в синергизме с ПЛ. Постепенно, к 7–8-й неделе беременности, основную функцию в синтезе прогестерона начинает выполнять плацента.

С начала II триместра беременности плацента синтезирует достаточное количество прогестерона, которое может обеспечить нормальное развитие беременности даже при отсутствии яичников. При этом гормон способен накапливаться в различных тканях, создавая своеобразные депо для поддержания его концентрации на должном уровне. В течение всей беременности концентрация прогестерона в крови постоянно возрастает в соответствии с увеличением функционирующей ткани плаценты, достигая своего пика в 38–39 нед.

Из холестерина, содержащегося в материнском организме, в синцитиотрофобласте вырабатывается прегненолон, который преобразуется в прогестерон. От 20 до 25% выработанного гормона попадает в организм плода, а остальное подвергается метаболизму в печени беременной и выводится с мочой в виде прегнандиола.

Содержание прогестерона в большей степени отражает состояние плаценты и уменьшается при ее морфофункциональных нарушениях, а также при поражении надпочечников и печени плода. Следствием хронической гипоксии плода является снижение концентрации прогестерона как в крови беременных, так и в околоплодных водах (в моче уменьшается экскреция прегнандиола — метаболита прогестерона).

Концентрация уровня прогестерона при беременности зависит от характера осложнения и степени его тяжести. Так, отмечается существенное снижение гормона при угрозе прерывания беременности и гестозе. В соответствии с тяжестью ФПН концентрация прогестерона уменьшается на 30–80%.

В то же время у беременных с резус-сенсбилизацией и тяжелой формой диабета нередко происходит патологическое увеличение массы плаценты, что приводит к повышению продукции прогестерона и является неблагоприятным диагностическим признаком.

Высокий уровень прогестерона в крови может быть также обусловлен почечной недостаточностью, когда нарушен процесс выведения гормона из организма.

Эндокринная функция фетоплацентарного комплекса способствует развитию специфических изменений в репродуктивных органах, регуляции антенатального развития плода и обмена веществ во время беременности.

На начальных этапах развития беременности действие продуцируемых гормонов направлено, главным образом, на торможение сократительной активности матки и сохранение беременности. При последующем прогрессировании беременности и формировании плаценты ее эндокринная функция обеспечивает адекватные условия для нормального развития плода.

Содержание гормонов при физиологической беременности в различные сроки представлено в табл. 6–11.

Таблица 6

**Содержание плацентарного лактогена ( $M \pm m$ ) в различные сроки беременности**

Срок беременности, нед.	Плацентарный лактоген, нг/мл	Срок беременности, нед.	Плацентарный лактоген, нг/мл
5–6	$36 \pm 4$	21–24	$4500 \pm 220$
7–8	$263 \pm 38$	25–28	$6400 \pm 1460$
9–10	$565 \pm 54$	29–32	$7500 \pm 1450$
11–12	$846 \pm 18$	33–35	$9500 \pm 1520$
13–14	$1500 \pm 110$	36–38	$11500 \pm 440$
15–16	$2200 \pm 170$	39–40	$9500 \pm 490$
17–20	$3700 \pm 230$		

Таблица 7

**Содержание прогестерона крови ( $M \pm m$ ) в различные сроки беременности**

Срок беременности, нед.	Прогестерон, нмоль/л	Срок беременности, нед.	Прогестерон, нмоль/л
6–8	63,7 ± 4,5	29–32	337,6 ± 5,0
9–12	86,0 ± 6,7	33–34	391,7 ± 17,5
13–16	130,6 ± 9,6	35–36	423,6 ± 13,4
17–20	194,3 ± 12,7	37–38	512,7 ± 27,7
21–24	232,5 ± 13,1	39–40	522,3 ± 24,8
25–28	318,5 ± 14,6		

Таблица 8

**Содержание эстриола в крови ( $M \pm m$ ) в различные сроки беременности**

Срок беременности, нед.	Эстриол, нмоль/л	Срок беременности, нед.	Эстриол, нмоль/л
5–8	1,32 ± 0,07	28–30	50,10 ± 5,87
9–12	4,23 ± 1,06	31–32	49,20 ± 4,28
13–16	7,7 ± 1,21	33–34	48,06 ± 8,68
17–20	14,44 ± 1,98	35–36	54,79 ± 5,03
21–24	26,70 ± 2,08	37–38	73,99 ± 3,47
25–27	34,44 ± 3,82		

Таблица 9

**Содержание плацентарного лактогена, эстрадиола и кортизола в сыворотке крови в различные сроки беременности**

Срок беременности, нед.	Плацентарный лактоген, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л
3–6	0–3,5	0,5–4,0	206–236
7–8	3,5–12,5	4,0–7,5	236–277
9–10	12,5–27,0	7,5–8,5	277–306
11–12	27,0–39,5	8,5–10,9	306–368
13–14	39,5–43,5	10,5–12,0	368–392

Окончание табл. 9

Срок беременности, нед.	Плацентарный лактоген, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л
15–16	43,5–63,5	12,0–21,5	392–428
17–18	63,5–92,0	21,5–29,0	428–477
19–20	92,0–95,0	29,0–37,0	477–510
21–22	96,0–115,0	37,0–38,0	510–518
23–24	115,0–21,0	38,0–42,0	518–527
25–26	121,0–171,0	42,0–45,0	527–531
27–28	171,0–225,0	45,0–50,0	531–536
29–30	225,5–235,5	50,0–52,0	536–642
31–32	235,5–246,5	52,0–55,0	642–660
33–34	246,5–253,0	55,0–57,5	660–722
35–36	253,0–287,0	57,5–59,0	722–731
37–38	287,0–320,0	59,0–61,0	731–849
39–41	300,0–305,0	61,0–66,0	849–1141

Таблица 10

**Концентрация эстриола в околоплодных водах в различные сроки беременности**

Срок беременности, нед.	Средний уровень, нмоль/л	Верхние и нижние пределы нормы, нмоль/л
15–20	64,1	15–180
26–32	137,7	80–820
37–40	469,7	520–740

Таблица 11

**Концентрация плацентарного лактогена в околоплодных водах при физиологически и патологически протекающей беременности**

Срок беременности, нед.	Норма, нмоль/л	Патология, нмоль/л
28–33	35,4	2,3
34–36	38,6	26,8
40–42	29,1	7,7

В настоящее время выявлено около 40 различных белков, синтезируемых плацентой.

**Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеид (ТБГ)** представляет собой специфический белок беременности — гликопротеид, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -единиц, синтез которого осуществляется в клетках Лангханса и синцитиотрофобласте. Определяют содержание белка различными способами, среди которых наиболее простым является иммунодиффузный, а наиболее чувствительными — радиоиммунологический и иммуноферментный.

Данный гликопротеид не обладает гормональной и ферментативной активностью. Результаты гистохимических исследований указывают на то, что ТБГ участвует в транспорте железа. Как и другие белки беременности, ТБГ обладает иммуносупрессивной активностью, обеспечивая защиту фетоплацентарного комплекса от повреждающего действия гуморальных и клеточных факторов материнской иммунной системы.

В сыворотке крови ТБГ выявляется у женщин на протяжении всей беременности, начиная с ее ранних сроков. Иммунодиффузным методом белок определяют в 25% наблюдений с 3–4-й недели беременности, в 75% — с 4–5-й недели и у 100% беременных — с 5-й недели. Радиоиммунологический метод позволяет обнаружить ТБГ уже с 13-го дня после овуляции.

Имуноферментный анализ дает положительный результат с 7-го дня после зачатия. С помощью данного метода в моче ТБГ определяется через 9–17 дней после идентификации его в крови. В дальнейшем экскреция белка с мочой постепенно увеличивается пропорционально сроку беременности, достигая 30 мкг/мл в III триместре.

В сыворотке крови концентрация ТБГ при нормальном течении беременности постоянно возрастает, достигая максимальных значений в 34–36 нед. либо в 37–38 нед., после чего снижается к моменту родов.

Изменение уровня белка по сравнению с показателями, типичными для физиологического течения беременности, сопровождается развитием осложнений для матери и плода.

Показатели ТБГ при клинической картине угрожающего аборта позволяют прогнозировать возможность пролонгирования беременности или ее прерывания. Нормальный уровень ТБГ

при наличии кровяных выделений из половых путей указывает на возможность сохранения и дальнейшего прогрессирования беременности, тогда как снижение концентрации белка чаще всего свидетельствует о неблагоприятном исходе беременности.

Особенно неблагоприятным является снижение концентрации ТБГ в I триместре в 5–10 раз по сравнению с нормой и отсутствие ее нарастания во II и III триместрах.

Повторное исследование уровня ТБГ повышает прогностическую значимость данного теста, позволяя оценить характер развития беременности и эффективность проводимой терапии. Прогрессирующее снижение концентрации белка, стабилизация показателей и/или чрезмерно медленное увеличение содержания ТБГ указывает на отсутствие эффекта проводимого лечения и неизбежность прерывания беременности.

Картина адекватного нарастания концентрации белка в сыворотке крови является критерием успешного лечения и позволяет прогнозировать благоприятный исход беременности.

В связи с тем что ТБГ является специфическим белком беременности, который продуцируется плодовой частью плаценты, определение его уровня представляет собой один из элементов оценки функционального состояния фетоплацентарной системы. Более чем в половине наблюдений при наличии задержки развития плода обнаруживается снижение концентрации белка. Выявлена прямая взаимосвязь между степенью выраженности задержки развития плода и уменьшением уровня гликопротеида. Предполагается, что нарушение синтеза ТБГ связано с морфологическими изменениями в плаценте.

Отмечена также взаимосвязь нарушения уровня данного гликопротеида с развитием гипоксии плода.

Установлено снижение уровня ТБГ пропорционально тяжести гестоза. Отмечено, что концентрации ТБГ при легком и среднетяжелом гестозе достоверно ниже, чем при физиологически протекающей беременности. Резкое снижение уровня ТБГ в сроки до 24 нед. является неблагоприятным прогностическим признаком гестоза.

При многоплодной беременности, сахарном диабете, гемолитической болезни плода, перенашивании беременности уровень



ТБГ в сыворотке крови беременных повышается, что связано с большими размерами плаценты.

**Плацентарный  $\alpha$ -микроглобулин (ПАМГ).** Относится к классу низкомолекулярных белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста, тем самым модулируя действие гормонов роста. Во время беременности ПАМГ преимущественно синтезируется в основном децидуальной ткани и является индикатором функции материнской части плаценты.

В околоплодных водах в I триместре беременности концентрация этого белка в 100–1000 раз выше, чем в сыворотке крови беременных. Максимальных значений концентрация ПАМГ в амниотической жидкости достигает в 20–24 нед. беременности и к 35 нед. снижается в 15 раз.

Прогрессирующее нарастание концентрации ПАМГ (превышающее нормативные значения) пропорционально тяжести и длительности гестоза. Повышение содержания белка при гестозе, вероятно, связано с нарушением плацентарного барьера и попаданием его из амниотической жидкости в кровь беременных.

Нарастание концентрации ПАМГ в сыворотке крови беременных при гестозе подтверждено также в работах с использованием радиоиммунного анализа. Отмечено, что наличие ПАМГ в сыворотке крови у беременных с гестозом предшествует рождению детей в состоянии асфиксии или с гипотрофией. Частота рождения здоровых детей у женщин с гестозом при отрицательном результате выявления ПАМГ составляет 93%.

У женщин с привычным невынашиванием беременности при наличии фетоплацентарной недостаточности и задержки развития плода выявлено повышение содержания ПАМГ в сыворотке крови в 2–10 раз большее, чем при физиологическом течении беременности.

**$\alpha_2$ -микроглобулин фертильности (АМГФ)** также определяется в плаценте. Его содержание в плацентарной ткани составляет 6,9% от всех белков плаценты. Концентрация АМГФ в плаценте в I и II триместрах беременности в 100 раз выше, чем в III триместре. Синтез белка осуществляется в децидуальной ткани, отражая функцию материнской части плаценты.

В первой половине беременности АМГФ выделяется в основном в амниотическую жидкость, и его концентрация почти в 200 раз превышает уровень, определяемый в сыворотке крови.

Уровень протеина в околоплодных водах достигает максимальной величины в 10–20 нед., после чего его концентрация снижается.

Содержание АМГФ в сыворотке крови у женщин при наступлении беременности нарастает достаточно быстро с самых ранних ее сроков, достигая максимальных значений между 6 и 12 нед. Далее концентрация протеина начинает снижаться (до 24 нед.) и впоследствии остается неизменной до срока родов.

Предполагается, что АМГФ является рецептором кортикостероидных гормонов или их переносчиком. Обнаружена также его иммуносупрессивная активность.

При невынашивании беременности происходит снижение уровня протеина в ранние сроки и его повышение в поздние сроки. Прогностически неблагоприятным является концентрация белка ниже 100 нг/мл в I триместре и выше 100 нг/мл в III триместре.

Исследования, проведенные среди беременных с гестационной гипертензией, показали увеличение содержания АМГФ в сыворотке крови в 80% наблюдений. Наличие или отсутствие при этом протеинурии не влияло на результаты выявления белка.

При наличии задержки развития плода отмечена только тенденция к снижению показателей АМГФ.

Неблагоприятным прогностическим признаком при гипоксии плода является повышение уровня АМГФ в 34–38 нед. и в 39–41 нед., что свидетельствует о нарушении биологического барьера между кровью матери и плода.

**Альфа-фетопроtein.** Представляет собой специфический фетальный глобулин, который первоначально с 6 нед. синтезируется в желточном мешке эмбриона, а начиная с 13 нед. беременности — в печени плода. В ранние сроки беременности АФП составляет около 30% белков плазмы плода. Концентрация АФП взаимосвязана со сроком беременности и массой плода, что позволяет судить о степени его развития в соответствии с гестационным сроком. В амниотическую жидкость и кровь беременных АФП попадает из организма плода. Максимальное содержание

АФП в околоплодных водах (23 мг/л) отмечается в 14–15 нед. с последующим постепенным снижением до 1 мг/л.

В I триместре беременности концентрация АФП в крови матери меньше, чем в околоплодных водах. В ходе дальнейшего формирования барьерных структур плода проникновение АФП в околоплодные воды уменьшается, а его трансплацентарное поступление в кровь беременной нарастает. В крови беременных увеличение концентрации АФП происходит с 10 нед. (10–20 нг/мл), достигая максимальных величин в 32–34 нед. (до 300 нг/мл). В дальнейшем концентрация белка в сыворотке крови беременных снижается до 80–90 нг/мл.

Степень проникновения АФП из организма плода в околоплодные воды и кровь беременной в основном зависит от функции почек и желудочно-кишечного тракта плода, а также от проницаемости плацентарного барьера.

Увеличение или понижение содержания АФП по сравнению с уровнем, характерным для нормального течения беременности, является признаком нарушения состояния плода.

К повышению уровня АФП в сыворотке крови и околоплодных водах приводят ряд аномалий развития плода (врожденное отсутствие почек, атрезия двенадцатиперстной кишки, гастрошизис, омфалоцеле, менингомиелоцеле, гидроцефалия, анэнцефалия и др.), а также некоторые осложнения беременности (изосерологическая несовместимость матери и плода, смерть плода).

При аномалии развития почек плода возрастает прямой переход АФП в околоплодные воды. В результате атрезии желудочно-кишечного тракта нарушается обратное заглатывание АФП плодом околоплодных вод, что приводит к повышению его уровня в сыворотке крови беременной. Открытый дефект нервной трубки плода способствует повышению концентрации АФП путем прямого попадания белка в околоплодные воды. При анэнцефалии нарушаются глотательные движения плода, что также приводит к высокому уровню АФП в сыворотке крови беременных. Смерть плода характеризуется резким повышением уровня АФП вследствие увеличения проницаемости плацентарного барьера и высвобождения большого количества белка.

Задержка развития плода, которая сопровождается нарушением продукции АФП печенью, приводит к снижению его

концентрации в околоплодных водах и в сыворотке крови беременных.

Снижение концентрации АФП (в 2 раза меньше средних нормативных значений для данного срока беременности) может быть обусловлено и синдромом Дауна.

Морфофункциональная незрелость плода сопровождается нарушением белкового обмена и замедленным снижением содержания АФП в конце беременности. При этом содержание АФП в 39–40 нед. на том же уровне, как и в 32–34 нед., что является неблагоприятным прогностическим признаком.

**РАРР-А (pregnancy-associated plasma protein-A) — ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы крови**, является высокомолекулярным тетрамером, относящимся к ферментам класса металлопептидаз. РАРР-А не является сугубо специфичным для беременности. Его концентрации обнаруживаются и у небеременных женщин. При этом белок синтезируется клетками эндометрия, а также в толстой кишке и почках, обнаруживается в фолликулах и слизистой оболочке маточных труб.

Во время беременности РАРР-А образуется в клетках синцитиотрофобласта. Концентрация белка начинает значительно увеличиваться с 7–8 нед. беременности, удваиваясь через каждые 4–5 дней, и к 10-й неделе возрастает примерно в 100 раз. Дальнейший рост уровня РАРР-А продолжается в течение всей беременности, достигая к ее окончанию 100 мкг/мл.

Нормальный уровень РАРР-А в I триместре в 99% ассоциирован с благоприятными исходами беременности.

Определение уровня РАРР-А в сыворотке крови используют для пренатальной диагностики синдрома Дауна и других врожденных пороков развития плода. При данной патологии уровень РАРР-А значительно снижен. Обычно с этой целью, наряду с определением уровня РАРР-А, оценивают также концентрацию АФП и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГ.

Низкий уровень РАРР-А в I триместре беременности более чем в половине наблюдений предшествует самопроизвольному ее прерыванию. Низкое содержание белка характерно также и для эктопической беременности, что обусловлено замедленным созреванием трофобласта из-за отсутствия контакта с эндометрием и недостаточного кровоснабжения.

Данный белок относится к группе белков-иммуносупрессоров наряду с ХГ, ТБГ и АФП и обеспечивает подавление иммунной реактивности материнского организма к развивающемуся плоду. В связи с тем, что РАРР-А играет важную роль в обеспечении иммунной толерантности плода, его дефицит следует расценивать как одно из проявлений ФПН.

### 2.2.13. Околоплодные воды

К 12 нед. беременности амнион приходит в соприкосновение с внутренней поверхностью хориона и облитерирует экстраэмбриональный целом. Эти две оболочки слипаются, но никогда не сливаются в одну. Ни амнион, ни хорион не имеют сосудов и нервов, содержат значительное количество фосфолипидов, а также ферментов, необходимых для гидролиза фосфолипидов. Считается, что хориодецидуальная функция играет основную роль в развитии родов (в том числе преждевременных) посредством каскадной продукции простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ .

Амниотическая жидкость вначале секретируется амнионом, к 10-й неделе она представляет собой, главным образом, трансудат плазмы плода. С 16 нед. внутриутробного развития кожа плода становится непроницаемой для воды и общее увеличение количества амниотической жидкости происходит за счет небольшого несоответствия между поступлением воды через почки и легкие и удалением за счет заглатывания плодом. Объем амниотической жидкости прогрессивно увеличивается (в 10 нед. — 30 мл, в 20 нед. — 300 мл, в 30 нед. — 600 мл, в 38 нед. — 1000 мл, к 40 нед. — 1200 мл). При перенашивании ее объем быстро уменьшается (в 41 нед. — 800 мл, в 42 нед. до 500–350 мл).

Амниотическая жидкость выполняет следующие функции:

- защита плода от механических повреждений;
- создание условий для движения плода и предупреждение контрактур конечностей;
- предупреждение сращений.

Кроме того, околоплодные воды являются необходимым компонентом для развития легких плода и его кишечника.

К основным причинам маловодия относят нарушение функции плодных оболочек или частичный их разрыв.

Маловодие, связанное с поражением плодных оболочек, является у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями (пиелонефрит, тонзиллит и др.). Причиной уменьшения околоплодных вод в этом случае является некроз амниального эпителия оболочек и плаценты, продуцирующих компоненты амниотической жидкости.

Уменьшение количества околоплодных вод может возникать при поражении децидуальной оболочки, вследствие хронического эндометрита, а также из-за эндокринной патологии, приводящей к недостаточной децидуализации эндометрия. В результате этих нарушений децидуальные клетки в недостаточном количестве продуцируют пролактин, влияющий на осмотические процессы в стенке амниона, что и приводит в конечном итоге к маловодию.

При фетоплацентарной недостаточности маловодие обусловлено атрофией ворсин, что приводит к снижению резорбции воды и блокаде транспорта пролактина в амниотическую полость.

Причиной маловодия является также снижение продукции мочи почками плода. Уменьшению количества околоплодных вод сопутствуют агенезия почек, их двусторонняя мультикистозная дисплазия, обструкция мочевыводящих путей.

К причинам, которые способствуют развитию многоводия, относят:

- Изосерологическую несовместимость крови матери и плода, сахарный диабет, осложнения беременности, связанные с артериальной гипертензией (затруднение резорбции жидкости через плодные оболочки).
- Нарушения строения и функции амниона, приводящие к блокированию резорбции воды, с одной стороны, и ее гиперпродукции амниоцитами — с другой.
- Пороки развития плода. При атрезии пищевода и тонкой кишки, пилоростенозе плод не заглатывает должного количества околоплодных вод. Анэнцефалия также приводит к нарушению глотательных движений плода в результате поражения ствола мозга. Транссудация жидкости через мозговую оболочку происходит в результате энцефалоцеле.

## 2.3. ОСЛОЖНЕНИЯ II ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Наиболее частыми осложнениями II триместра беременности являются:

- преждевременное прерывание беременности (поздний самопроизвольный аборт, преждевременные роды);
- истмико-цервикальная недостаточность;
- фетоплацентарная недостаточность;
- антифосфолипидный синдром;
- внутриутробное инфицирование плода.

### 2.3.1. Поздний самопроизвольный аборт во II триместре

Поздний самопроизвольный аборт (13–21 нед.) относится к распространенной патологии. Существует много причин, приводящих к самопроизвольному аборту во II триместре. Ряд из них (хромосомные аномалии) не подлежит коррекции, и при их выявлении целесообразно произвести искусственный аборт. Ряд других причин (истмико-цервикальная недостаточность, плацентарная недостаточность) требуют корригирующего лечения.

Прерывание беременности в 22 нед. и позже относится к преждевременным родам. После 22 нед. новорожденный потенциально жизнеспособен.

Угрожающий аборт сопровождается повышением тонуса, периодическими сокращениями матки, укорочением шейки матки и приоткрытием шейечного канала (внутреннего зева шейки матки).

#### 2.3.1.1. Основные причины позднего самопроизвольного аборта

Наиболее типичными причинами самопроизвольного аборта являются:

- хромосомные аберрации плода;
- воздействие неблагоприятных внешних факторов (курение, злоупотребление алкоголем, токсикомания);
- истмико-цервикальная недостаточность;
- гормональные нарушения (гиперандрогения);
- инфекции половых путей и внутриутробная инфекция (ВУИ) плода и др.

Дальнейшему нормальному развитию беременности могут препятствовать пороки развития матки (двурогая, седловидная), наличие миоматозных узлов больших размеров с центрипетальным ростом и подслизистой локализацией, а также низкое расположение межмышечного миоматозного узла (в области перешейка матки). Имеет значение перерастяжение матки при многоплодии или остром многоводии. Обсуждаются вопросы роли аутоантител (антифосфолипидных, антикардиолипидных) в патогенезе позднего аборта.

### *2.3.1.2. Хромосомные aberrации у плода как причина позднего самопроизвольного аборта и их диагностика*

К хромосомным aberrациям плода, при которых может происходить самопроизвольное прерывание беременности относятся:

- патология аутосомных хромосом:
  - трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна);
  - трисомия по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса, который заключается в единственной пупочной артерии, сгибательной деформации пальцев рук, перекрещивании указательного пальца и мизинца, укорочение I пальца стопы). До 1 года доживают менее 10% таких новорожденных;
  - трисомия по 13-й хромосоме (синдром Патау: расщелины губы и нёба, аномалии глаз, полидактилия. До 3-летнего возраста доживают менее 3% новорожденных);
  - синдром делеции короткого плеча хромосомы 5 (синдром кошачьего крика, умственная отсталость, лунообразное лицо);
- патология половых хромосом:
  - синдром Клайнфелтера (набор хромосом 47XXY). Фенотип мужской, но распределение подкожной жировой клетчатки и развитие молочных желез по женскому типу. Отсутствие оволосения на лице. Бесплодие;
  - синдром Тернера (набор хромосом 45X0). Маленький рост, крыловидные кожные складки на шее, аменорея, аномалии почек, пороки развития сердечно-сосудистой системы (коарктация аорты). Бесплодие;



- набор хромосом 47XY. Высокий рост. Мужской генотип и фенотип, интеллектуальные нарушения. Плохо обучаемы. Бесплодны.

Комплексное динамическое исследование ряда гормональных и биохимических показателей позволяет получить определенное представление о характере возможных нарушений у плода. Изменение величины только одного из изучаемых показателей не всегда может свидетельствовать о патологических изменениях. Подтверждением диагноза может служить только повторное выявление изменений концентрации не менее чем двух субстанций.

Одним из современных и информативных методов диагностики возможных хромосомных aberrаций у плода является иммуноферментный анализ ряда показателей сыворотки крови беременных женщин, к которым относят:

- **Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ).** При наличии хромосомных aberrаций у плода уровень  $\beta$ -субъединицы ХГЧ повышается быстрее, чем уровень общего ХГЧ. В этой связи определение  $\beta$ -ХГЧ целесообразно использовать для исследования в I триместре беременности. Во II триместре может быть использовано определение общего ХГЧ и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ.
- **Альфа-фетопротеин.** При физиологической беременности уровень АФП в материнской крови постепенно возрастает. При хромосомных aberrациях наблюдается снижение уровня АФП. По мере увеличения срока беременности число ложноположительных результатов возрастает, и после 23-й недели определение уровня АФП в крови скринингового значения не имеет.
- **РАРР-А (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы крови).** Значительное снижение данного показателя РАРР-А считается одним из лучших сывороточных маркеров I триместра, особенно для выявления хромосомных aberrаций. Для правильной интерпретации результатов определения РАРР-А необходима точная информация о сроке беременности, так как уровень РАРР-А очень быстро возрастает в течение I триместра беременности.

- **Неконъюгированный (свободный) эстриол Э<sub>3</sub>**. Уровень свободного эстриола достаточно четко отражает состояние фетоплацентарной системы, и, в частности, его снижение или резкое падение указывает на патологическое состояние плода.
- **Ингибин-А** является гетеродимерным гормоном белковой природы, который оказывает супрессирующее влияние на секрецию ФСГ гипофизом. Во время беременности секретируется желтым телом, плацентой и плодными оболочками, а также и в организме плода. Его уровень повышается до 10 нед., затем снижается и остается стабильным с 15-й по 25-ю недели, затем снова растет до пиковых значений перед родами. Наряду с серологическими маркерами, в I триместре для скрининга патологических состояний используют измерения величины воротникового пространства у плода (NT) с помощью УЗИ в сроки беременности от 11 до 13 нед., при значениях копчико-теменного размера эмбриона от 45 до 84 мм. Чрезмерное повышение значения величины воротникового пространства может иметь место как при трисомии 21-й пары хромосом (синдром Дауна) и трисомии 18-й пары хромосом (синдром Эдвардса), так и при анеуплоидии — трисомии 13-й пары хромосом (синдром Пато), а также абберации половых хромосом XXУ (синдром Клайнфелтера) и XO (синдром Тернера). Кроме того, повышенные значения NT могут иметь место при наличии риска врожденного дефекта сердца, а также при угрозе самопроизвольного прерывания беременности.

В каждой лаборатории, проводящей исследование сыворотки крови, необходимо определение и постоянное обновление нормативных уровней исследуемых сывороточных маркеров, характерных для каждой недели нормально протекающей беременности. Это позволяет учесть географические, социально-экономические, национальные и прочие особенности популяции, проживающей в данном регионе, которые могут оказывать влияние на уровень маркеров.

Для того чтобы корректно сравнивать результаты серологических маркеров, которые могут сильно варьировать в разных лабораториях, их выражают в виде отношения (MoM) значения

(полученного в процессе исследования) изучаемого показателя к среднему уровню маркера (медиана значений), характерного для того же срока при нормально протекающей беременности.

Уровни маркеров слабо коррелируют друг с другом, поэтому, комбинируя все показатели, можно рассчитать индивидуальный риск. Для скрининга добиваются расчетов с обеспечением максимальной чувствительности и специфичности, т.е. 65–75% при 5% ложноположительных результатов. Возможность пренатального выявления нарушений развития плода основана на взаимосвязи между изменениями концентрации изучаемых сывороточных маркеров и наличием той или иной аномалии у плода.

Для выявления возможного наличия хромосомных aberrаций в I триместре беременности (с 8 до 13 нед.) используют комбинированный скрининговый тест, который включает определение свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ, PAPP-A (с 8 до 11 нед.) и определение толщины воротникового пространства (NT) с помощью УЗИ в 11–13 нед. беременности.

При беременности, осложненной синдромом Дауна, в I триместре уровни PAPP-A в среднем меньше (приблизительно половина от уровня при беременности нормальным плодом), а величина NT и  $\beta$ -ХГЧ в среднем увеличены (примерно в 2 раза по сравнению с нормой).

Определение только двух биохимических маркеров без проведения УЗИ позволяет обнаружить около 60% плодов с синдромом Дауна (при уровне ложноположительных результатов 5%).

Во II триместре беременности для пренатального скрининга синдрома Дауна и трисомии 18-й пары хромосом целесообразно использовать quadro-тест с определением в материнской сыворотке четырех маркеров — АФП, неконъюгированный (свободный) эстриол  $\text{Э}_3$ , ингибин-А и общий ХГЧ. Тест выполняют между 14 и 18 неделями беременности.

При наличии у плода синдрома Дауна в крови женщин во II триместре беременности средний уровень АФП и  $\text{Э}_3$  понижен, а средний уровень ХГЧ и ингибина-А в среднем в 2 раза выше значений этих маркеров при здоровом плоде в соответствующий срок беременности.

Полученные в процессе исследования величины уровней сывороточных маркеров используют для расчета вероятности

наличия аномалий развития плода. При расчете степени риска обязательно учитывают как возраст пациентки, так и прогностическую ценность каждого из сывороточных маркеров.

Одним из наиболее эффективных лабораторных методов выявления синдрома Дауна и трисомии 18-й пары хромосом, а также *spina bifida* и анэнцефалии, является интегрированный тест, который представляет собой двухэтапный пренатальный скрининг.

На первом этапе в пробе крови оценивают уровень PAPP-A (в 8–11 нед.) и определяют величину воротникового пространства (NT) с 11 до 13 нед. беременности.

На втором этапе с 16 до 22 нед. беременности в пробе крови определяют уровень АФП, неконъюгированного эстриола, ингибин-А и ХГЧ.

При скрининг-положительных результатах для уточнения диагноза целесообразно выполнение УЗИ и амниоцентеза с последующим исследованием околоплодных вод.

Результаты интегрального теста не интерпретируются, если нет одного из двух образцов крови.

Использование серологических тестов в акушерской практике позволяет только отнести пациентку в определенную группу риска по той или иной патологии. К сожалению, используемые тесты не позволяют выявить абсолютно всех беременных, у которых имеются те или иные осложнения, определяемые с помощью используемых тестов.

Оба теста позволяют разделить всех обследованных пациенток на две группы согласно их риску.

**1. Скрининг-позитивная группа.** При использовании интегрированного теста приблизительно 2% всех обследованных женщин попадает в группу скрининг-положительных по возможности наличия синдрома Дауна у плода. Интегральный тест идентифицирует около 90% плодов с синдромом Дауна. Приблизительно 2% результатов теста будет ложноположительными.

При использовании квадро-теста позитивный результат, как правило, выявляется у 80% пациенток при наличии у плода синдрома Дауна. Ложноположительные результаты при этом будут получены в 7% наблюдений.

Если уровень АФП составляет 2,5 МоМ или выше, результат интерпретируется как скрининг-положительный по возможности наличия дефекта нервной трубки. Приблизительно одна из 67 женщин окажется в скрининг-положительной группе. Применение квадро-теста и интегрального теста позволяет выявить 90% наблюдений со *spina bifida* и почти 100% — с анэнцефалией.

Ложноположительным тест будет приблизительно в 1,5% результатов для дефекта нервной трубки.

Высокий риск для трисомии 18-й пары хромосом в рамках применения квадро-теста и интегрального теста может быть оценен с учетом возраста беременной и серологических уровней АФП, Э<sub>3</sub> и ХГЧ. Только около 0,3% женщин войдет в группу риска по данной патологии. Для трисомии 18-й пары хромосом вероятность ее выявления с помощью квадро-теста составляет 60%, а для интегрального теста — 80%.

При выявлении скрининг-позитивных результатов целесообразно провести детальное ультразвуковое исследование и выполнить цитогенетическое исследование околоплодных вод, полученных с помощью амниоцентеза.

В частности, при подозрении на наличие хромосомных аберраций с помощью УЗИ проводят поиск ряда вспомогательных эхографических маркеров.

*При трисомии 21 (синдром Дауна):*

- утолщение шейной складки;
- короткие бедренные кости;
- расширение почечных лоханок;
- порок сердца;
- атрезия двенадцатиперстной кишки;
- гиперэхогенный кишечник;
- эхогенный очаг в сердце.

*При трисомии 13 (синдром Патау):*

- энцефалопатия;
- порок сердца;
- омфалоцеле;
- поликистозная почка;
- ЗВУР плода;
- полидактилия;

- расщепление верхней губы («заячья губа»).

*При трисомии 18 (синдром Эдвардса):*

- многоводие;
- ЗВУР плода;
- микрогнатия;
- деформация пальцев рук;
- кисты сосудистого сплетения желудочков мозга;
- омфалоцеле;
- деформация стоп;
- гидронефроз.

В том случае, если результаты обследования подтверждают наличие осложнения, за женщиной всегда остается право выбора дальнейшего характера ведения данной беременности.

**2. Скрининг-отрицательный результат** означает, что риск беременности плодом с синдромом Дауна, дефектом нервной трубки или трисомии 18-й пары хромосом ниже определенной границы риска. Это не исключает возможность беременности с патологией плода.

На результаты тестов оказывают влияние целый ряд факторов, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов диагностики.

Риск возникновения осложнений при беременности с возрастом увеличивается. Следовательно, женщина старшего возраста с большей вероятностью будет иметь положительный результат скрининга. Этот фактор учитывается в расчетах. Но независимо от возраста риск должен быть все равно оценен в совокупности с сывороточными маркерами. Серологические уровни маркеров имеют тенденцию к снижению у женщин с избыточной массой тела и тенденцию к увеличению у хрупких женщин.

Уровень ХГЧ приблизительно на 10% выше, а уровень  $\text{Э}_3$  примерно на 10% ниже у женщин, забеременевших в результате ЭКО, по сравнению с женщинами у которых беременность наступила естественным образом.

В первом и втором триместре серологические уровни изучаемых маркеров повышены при многоплодной беременности.

У женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом уровень АФП снижен приблизительно на 18%), а уровень  $\text{Э}_3$  и ингибина-А уменьшены соответственно на 6 и 12%.

Следовательно, вклад каждого маркера в оценку риска при сахарном диабете и многоплодной беременности точно рассчитать невозможно. Таким образом, оба эти состояния являются противопоказаниями для скрининга беременности плодом с синдромом Дауна.

В случае кровотечения, которое возникло перед взятием пробы крови, возможно увеличение в сыворотке содержания изучаемых маркеров. В этом случае целесообразно отложить исследование на одну неделю после остановки кровотечения.

#### *2.3.1.3. Клинические признаки самопроизвольного аборта во II триместре беременности и его ведение*

Самопроизвольный аборт во II триместре может проявляться болью внизу живота, в пояснице, необычными выделениями из половых путей (слизистые, водянистые, кровянистые). Следует обратить внимание на такие симптомы, как постоянное повышение тонуса матки и боли в области живота, изменение или отсутствие сердцебиения плода, слабость, бледность кожных покровов, тахикардия, снижение артериального давления (возможна частичная отслойка плаценты, при которой наружного кровотечения может не быть).

Следует уточнить срок беременности по данным анамнеза, объективного осмотра, УЗИ, выяснить состояние плода (жив, асфиксия, внутриутробная смерть). Обратит внимание на признаки ВУИ плода, инфекции мочевыделительной системы, патологию со стороны желудочно-кишечного тракта. Осторожная пальпация всех отделов живота позволит определить гипертонус матки или наличие регулярных схваток. До 24 нед. беременности части плода через переднюю брюшную стенку не пальпируются, поэтому не стоит пытаться их определять. Обязательно выслушивание сердцебиения плода, в том числе с использованием доплеровского датчика.

При влагалищном исследовании необходимо провести осмотр с помощью зеркал. Взять мазок из нижних отделов влагалища. Взять мазок для определения подтекания околоплодных вод.

В числе прочих исследований выполняют анализы крови, мочи, устанавливают чувствительности микробной флоры к ан-

тибиотикам. Необходимо провести также УЗИ для определения состояния и размеров плода, локализации плаценты.

Ситуация может быть различной. При угрозе позднего выкидыша придерживаются выжидательной тактики, направленной на сохранение беременности.

При подтекании околоплодных вод ситуация усложняется. Обычно родовая деятельность развивается при хориоамнионите, когда беременность следует прервать. При диагностировании грубых пороков развития плода, бесперспективной беременности следует рекомендовать женщине ее прервать. Но во всех случаях необходимо учитывать и поддерживать желание женщины, пока ей не угрожают жизненно опасные осложнения.

Для сохранения беременности при подтекании околоплодных вод, отсутствии признаков инфекции, нормальном состоянии плода применяют острый токолиз путем внутривенного введения токолитиков. Каждые 2–3 ч меняют стерильные подкладные пеленки. Беременность сохраняют до срока 34 нед., далее предоставляют акушерскую ситуацию ее естественному течению. Околоплодные оболочки могут «склеиться» и подтекание может прекратиться. Не будет особого вреда от консервативной тактики, если она основывается на тщательном наблюдении за симптомами инфекции и проведении ее профилактики или лечения.

Показана эмпирическая антибактериальная терапия (эритромицин, метронидазол).

Если беременность сохранить невозможно (открытие шейки матки более чем на 3 см) или нецелесообразно (пороки развития плода), то преждевременное прерывание беременности проводят через естественные родовые пути даже при поперечном положении плода, поскольку его размеры достаточно малы. Исключение составляют наблюдения при полном предлежании плаценты.

При ведении пациентки в сложившейся ситуации следует придерживаться следующих принципов:

- оказание женщине максимальной психологической поддержки и внимания;
- проведение адекватного обезболивания;
- после самопроизвольного аборта выполнение выскабливания матки большой тупой (винтеровской) кюреткой,



поскольку почти всегда в полости матки имеются остатки плацентарной ткани;

- при сроке беременности 22 нед. и более для оценки жизнеспособности плода необходимо присутствие неонатолога.

### 2.3.2. Истмико-цервикальная недостаточность

Истмико-цервикальная недостаточность представляет собой нарушение запирающей функции внутреннего зева шейки матки из-за функциональных и структурных повреждений.

Причинами ИЦН являются:

- травма шейки матки (разрывы в родах, конизация, ампутация шейки матки, аборт);
- врожденная недостаточность (внутриутробное воздействие повреждающих факторов);
- функциональные нарушения;
- гиперандрогения;
- дисплазия соединительной ткани (повышенное содержание релаксина);

Диагностическими признаками ИЦН являются:

- признаки угрозы позднего самопроизвольного аборта и преждевременных родов;
- укорочение длины шейки матки и открытие шеечного канала, наружного и внутреннего зева, которое начинается в сроки 14–22 нед.;
- расширение области внутреннего зева шейки матки, диагностируемое с помощью УЗИ, на 0,5–0,7 см и более.

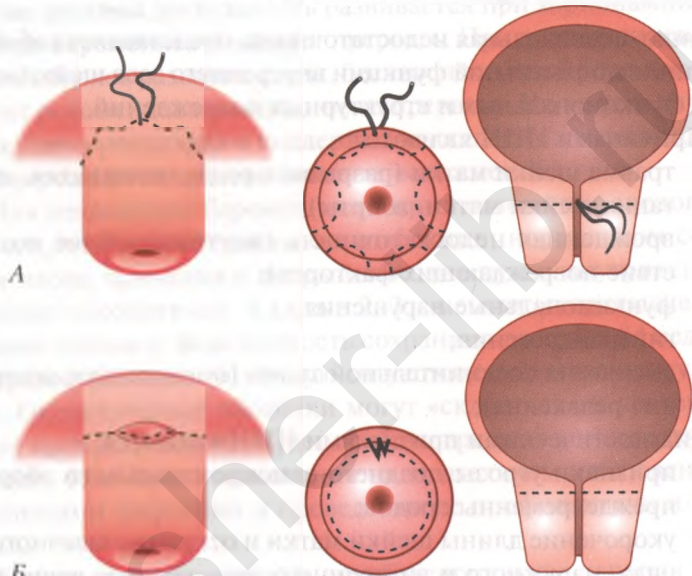
Наиболее достоверным эхографическим критерием ИЦН является расширение внутреннего зева с пролабированием плодных оболочек в цервикальный канал.

Основным методом лечения ИЦН является наложение швов на шейку матки. Оптимальный срок выполнения операции 18–22 нед. беременности. Возможно наложение швов на шейку матки с профилактической целью (в 14–16 нед.).

Практикуются следующие методы наложения швов на шейку матки при ИЦН.

*Простой кистый шов* накладывают на уровне наружного зева по окружности шейки матки (рис. 21). *Шов по Широкарю*

накладывают в области внутреннего зева шейки матки. Инфильтрируют новокаином маточно-пузырную складку и задний свод влагалища. Разрезы слизистой оболочки делают в поперечном направлении. Нить проводят по окружности шейки и затягивают ее так, чтобы шеечный канал был приоткрыт на 0,3 см. Разрезы зашивают викриловой нитью.



**Рис. 21.** Швы на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности:

*А* — зашивание шейки матки простым кيسетным швом; *Б* — зашивание шейки матки швом по Широкару

Швы накладывают при отсутствии инфекции во влагалище, под местной анестезией, с соблюдением правил асептики и антисептики.

Противопоказаниями для наложения швов на матку являются:

- кровотечение из половых путей;
- инфекция;
- схватки;
- открытие шейки на 4 см и более;

### 2.3. Осложнения II триместра беременности

---

- пролабирование плодных оболочек через внутренний зев шейки матки;
- предлежание плаценты;
- наличие расположенного низко (шеечно-перешеечного) миоматозного узла;
- срок беременности более 27 нед.

Осложнениями после наложения швов на шейку матки могут быть следующие:

- значительная кровопотеря;
- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- стеноз шеечного канала;
- хориоамнионит.

С целью профилактики осложнений рекомендуется:

- предварительная санация влагалища;
- после операции наблюдение в стационаре не менее суток;
- контроль состояния плода (сердцебиение);
- антибиотикотерапия (можно в амбулаторных условиях);
- по показаниям (повышенный тонус матки) провести токолитическую терапию (гинипрал по  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  таб. 3–4 раза в день в течение 7–10 дней);
- воздержание от сексуальной активности, введения тампонов и спринцевания.

Показаниями к снятию швов с шейки матки являются:

- срок беременности 37 нед.;
- подтекание или излитие околоплодных вод (на любом сроке беременности);
- прорезывание швов;
- начало регулярной родовой деятельности.

#### 2.3.3. Фетоплацентарная недостаточность

**Фетоплацентарная недостаточность** представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают морфофункциональные нарушения плода и плаценты вследствие различных экстрагенитальных и гинекологических заболеваний и акушерских осложнений.

Патологические изменения, которые происходят при ФПН, приводят к следующим нарушениям:

- к редуции маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока;
- уменьшению артериального кровоснабжения плаценты и плода;
- ограничению газообмена и метаболизма в фетоплацентарном комплексе;
- нарушению процессов созревания плаценты;
- подавлению компенсаторно-приспособительных возможностей системы мать—плацента—плод;
- замедлению роста и развития плода.

### 2.3.3.1. *Этиология и патогенез фетоплацентарной недостаточности*

Разнообразие вариантов проявления ФПН, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее расстройство той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы мать—плацента—плод.

К факторам риска развития ФПН относят:

- возраст младше 17 лет и старше 35 лет;
- неблагоприятные социально-бытовые условия;
- токсическое и радиационное воздействие внешней среды;
- вредные пристрастия (алкоголь, курение, наркотики);
- инфекционные заболевания;
- экстрагенитальные заболевания (болезни сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек, крови, нервной системы, эндокринных органов, иммунной системы);
- гинекологические заболевания (воспалительной этиологии с нарушением нейроэндокринной регуляции менструальной функции, сопровождающиеся новообразованиями);
- неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, привычное невынашивание, самопроизвольные и искусственные аборты, преждевременные роды, перенашивание беременности, мертворождение, полост-

ные операции на органах малого таза, рубец на матке, выскабливание стенок матки, осложненное течение предыдущей беременности и родов);

- осложнения настоящей беременности (ранний токсикоз, многоплодная беременность, аномальное расположение плаценты, гестоз, изосенсибилизация крови матери и плода).

Как правило, на развитие ФПН оказывают влияние одновременно несколько этиологических факторов, один из которых может быть ведущим.

В развитии ФПН можно также выделить и ряд взаимосвязанных патогенетических механизмов:

- недостаточность инвазии цитотрофобласта;
- патологическое изменение маточно-плацентарного кровообращения;
- нарушение фетоплацентарного кровотока;
- патологическая незрелость ворсинчатого дерева;
- снижение защитно-приспособительных реакций;
- поражение плацентарного барьера.

Так, если к завершению I триместра беременности не полностью реализуется первая волна инвазии цитотрофобласта (сохраняются эластомышечные элементы эндометриальных сегментов спиральных артерий), то это приводит к значительному снижению объема притекающей материнской крови и задержке начала МПК. Образуются зоны некроза в *decidua basalis*, которые приводят к отслойке плаценты и смерти эмбриона.

При гестозе, артериальной гипертензии у беременных, задержке развития плода отмечается недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий. Сосуды сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. Узкий просвет спиральных артерий, их повышенная резистентность и чувствительность к сосудодвигательным раздражителям препятствует нормальному кровотоку, не обеспечивает адекватного прироста МПК, приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин. Нарушение кровотока в спиральных артериях сопровождается также геморрагическими нарушениями и в межворсинчатом пространстве. Патология спиральных артерий может привести

как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту.

Одним из ведущих факторов патогенеза ФПН является нарушение маточно-плацентарного кровообращения, в основе которого заложены морфофункциональные изменения сосудистой системы и отдельных ее компонентов, причем особое значение отведено расстройствам в бассейне спиральных артерий и в межворсинчатом пространстве.

Нарушение кровотока в отдельных сосудах не всегда приводит к значительному уменьшению кровоснабжения плаценты, так как оно компенсируется за счет коллатерального кровотока. Если коллатеральное кровообращение выражено недостаточно, то развиваются нарушения микроциркуляции, ишемия и дегенерация участков плаценты.

Нарушение МПК характеризуется следующими важнейшими факторами:

- снижением притока к межворсинчатому пространству;
- затруднением оттока из межворсинчатого пространства;
- изменениями реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода;
- расстройством капиллярного кровотока в ворсинах хориона.

Безусловно, что наиболее важной, но не единственной причиной снижения притока крови в межворсинчатое пространство является отсутствие гестационной перестройки миометриальных сегментов спиральных артерий в результате недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта.

Определенную роль в уменьшении интенсивности кровотока в маточно-плацентарных сосудах играют гиповолемия (возникающая у беременных при гестозе), артериальная гипотензия или низкая локализация плаценты (нижний сегмент, предлежание плаценты).

Пороки сердца у беременных и снижение сократительной активности миокарда также приводят к уменьшению притока крови к матке.

Возникающее замедление кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве неизменно приводит к снижению газообмена между кровью матери и плода.

Нарушение оттока крови из межворсинчатого пространства отмечается при сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях, при гипертонусе и повышенной сократительной активности матки. Во время сокращений матки значительно увеличивается давление в миометрии, амниотической полости и в межворсинчатом пространстве. При этом в маточно-плацентарных артериях давление крови существенно не изменяется, а венозный отток практически прекращается. На этом фоне происходит дальнейшее увеличение давления и существенное замедление циркуляции крови в межворсинчатом пространстве. Последующее возрастание давления в межворсинчатом пространстве до уровня, превышающего системное артериальное давление, служит препятствием для поступления крови по спиральным артериям (ишемия плаценты).

Снижение скорости кровотока в межворсинчатом пространстве, особенно в сочетании с нарушением синтеза и баланса простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , простациклина и тромбоспандина  $A_2$ , приводит к тромбообразованию, гиперкоагуляции, повышению вязкости крови, отложению фибрина, снижению микроциркуляции и развитию нодулярной ишемии.

Существенная роль в развитии ФПН отведена нарушению фетоплацентарного кровотока. При этом отмечается снижение кровообращения в артериях пуповины, хориальной пластины и опорных ворсин, что сопровождается картиной облитерационной ангиопатии. В результате воздействия местных сосудосуживающих факторов наблюдается сужение просвета артерий пуповины. Развивается облитерация артерий и артериол в опорных ворсинах и снижается капиллярный кровоток. В результате гипоксии и активизации ворсинчатого цитотрофобласта дистально расположенные ворсины полностью замуровываются фибриноидом, что является следствием первичного прекращения кровообращения в их капиллярах. Выключение замурованных фибриноидом ворсин из межворсинчатого кровотока приводит к нарушению газообмена, расстройству функции плаценты и развитию ФПН.

Одной из важных причин расстройства функции плаценты и развития ФПН является незрелость ворсинчатого дерева, которая проявляется изменениями всех ее структурных единиц.

Выделяют несколько вариантов патологической и относительной незрелости плаценты.

Вариант незрелых мезенхимальных ворсин представляет собой самую раннюю форму незрелости плаценты, которая развивается в результате антенатальных повреждений в стадии вторичных или мезенхимальных ворсин. Остановка развития ворсин характеризуется отсутствием дальнейшей дифференцировки мезенхимы в направлении аутохтонного ангиогенеза и других компонентов стромы.

Вариант эмбриональных ворсин обусловлен персистенцией регрессирующих ворсин. Ранняя патологическая незрелость формируется в результате антенатального повреждения в промежутке от 3 нед. до 7–8 нед. При этом в ворсинах из капилляров не образуются артериолы и венулы, что может быть вызвано несоответствием начавшегося ангиогенеза в ворсинах с темпами формирования кровеносной системы эмбриона или слияния сосудов развивающейся пуповины с ворсинчатым деревом. Негативное влияние может также проявиться вследствие несостоятельности первой волны инвазии цитотрофобласта, которая имеет место в это же время.

Вариант промежуточных незрелых ворсин характеризуется тем, что при антенатальном повреждении в промежутке от 8 нед. до 16–18 нед. происходит персистенция промежуточных незрелых ворсин, сохраняющих морфофункциональную активность. Основным патогенетическим механизмом развития этого варианта незрелости плаценты является недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий. Отсутствие дальнейшего роста объема МПК приводит к тому, что ворсинчатое дерево к середине беременности не способно адекватно реализовать свои диффузионные возможности.

Вариант промежуточных дифференцированных ворсин проявляется персистенцией ворсинчатого дерева без образования терминальных ворсин в результате антенатального повреждения на 21–32-й неделе, когда в норме происходит интенсивный рост промежуточных ветвей. Морфологические особенности строения промежуточных дифференцированных ворсин приводят к уменьшению диффузионной поверхности ворсинчатого дерева,



площади гормонообразующего синцитиотрофобласта и объема межворсинчатого пространства.

Вариант хаотичных склерозированных ворсин формируется в результате антенатальных повреждений на 25–30-й неделе и характеризуется нарушением формирования мелких ворсин с преобладанием стромального компонента, отставанием развития капиллярного русла и эпителиального покрова. Отмечается беспорядочное ветвление мелких ворсин с единичными узкими капиллярами, которые по своему строению не соответствуют типичным терминальным ветвям.

Выделяют также две формы относительной незрелости плаценты. Преждевременное созревание плаценты обусловлено появлением преобладающего числа типичных терминальных ворсин ранее 32–33 нед. Большинство из этих ворсин не соответствует специализированному типу терминальных ворсин, которые образуются в течение последнего месяца беременности.

Диссоциированное развитие котиледонов характеризуется наличием зон промежуточных дифференцированных или незрелых ворсин, а также отдельных групп эмбриональных ворсин наряду с преобладанием нормальных терминальных ворсин, соответствующих гестационному сроку.

В патогенезе ФПН существенная роль отводится снижению активности защитно-приспособительных реакций в системе мать—плацента—плод в ответ на патологический процесс.

При физиологически протекающей беременности эти реакции направлены на оптимальное поддержание функции фетоплацентарного комплекса. Степень выраженности ФПН во многом определяется сохранностью защитно-приспособительных реакций и нормальной структурой плаценты. Однако под действием повреждающих факторов, способствующих развитию ФПН, защитно-приспособительные реакции могут носить неполноценный характер. Резерв проявления защитно-приспособительных реакций имеет определенный предел, после которого наступают необратимые патологические сдвиги в фетоплацентарном комплексе, приводящие к ФПН.

Поражение плацентарного барьера под влиянием патологических факторов также относят к одному из патогенетических механизмов развития ФПН.

На регуляцию проницаемости плацентарного барьера оказывают влияние ряд ферментов. Проницаемость клеточных мембран обусловлена также равновесием между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода. При развитии ФПН в результате нарушения обмена углеводов и липидов усиливается ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной активности, что является одной из важных причин повреждения клеточных мембран плаценты и нарушения их проницаемости.

При преобладающем влиянии поражения плацентарного барьера на развитие ФПН наблюдаются наиболее тяжелые варианты незрелости ворсин с прогрессирующим склерозом стромы. Отмечается выраженное снижение кровотока в капиллярном русле плаценты (нарушение ФПК) при относительной сохранности МПК, что приводит к развитию местной гипоксии. Отличительным гистологическим признаком данного варианта развития ФПН является атрофия синцитиотрофобласта и выраженное утолщение плацентарного барьера, что приводит к нарушению его транспортной функции.

Ведущая роль тех или иных патогенетических механизмов в развитии ФПН во многом обусловлена ее этиологическими факторами.

При гестозе и гипертонической болезни на первый план выступают изменения МПК и микроциркуляции. Иммунологический конфликт изначально проявляется нарушением проницаемости клеточных мембран, и лишь вторично развиваются циркуляторные и другие расстройства.

При беременности, осложненной гормональными расстройствами, первичным звеном ФПН является снижение васкуляризации хориона.

Нередко развитие ФПН сопровождается уменьшением параметров плаценты (масса, объем, площадь материнской поверхности), что свидетельствует о нарушении ее компенсаторных возможностей. Уменьшение массы плаценты обусловлено прежде всего нарушением ее белковообразующей функции. Чаше, чем в норме, встречается эксцентричное или оболочечное прикрепление пуповины. Количество вартонова студня в пуповине уменьшается, теряется эластичность пуповины, уплотняются стенки ее

сосудов, обнаруживаются ложные узлы, представляющие собой варикозно-расширенные вены.

Среди патоморфологических изменений, происходящих в плаценте при ФПН, отмечаются инфаркты, отложения фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, фибриноидное перерождение эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов, коллагенизация стромы, уменьшение количества кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах, редукция объема межворсинчатого пространства, увеличение симпластических почек с признаками дистрофии, морфологическая незрелость плаценты, доминирование промежуточных ворсин и диссоциированное развитие котиледонов.

Происхождение инфарктов в плаценте обусловлено прежде всего тромбозом сосудов ворсин и хориальной пластинки с последующей ишемией стромы и отложением фибриноида. Пропорционально степени выраженности ФПН уменьшается количество терминальных ворсин, выявляется их гипоплазия, неправильное расположение в межворсинчатом пространстве, конгломерация, окутывание фибриноидом. Одновременно снижается площадь просвета капилляров ворсин, их объем и количество.

На циркуляторные нарушения, происходящие при ФПН, указывает тромбоз капилляров. Имеют место также кровоизлияния, отек стромы ворсин, инфаркты, межворсинчатые тромбы.

За счет застоя крови, повышенного отложения фибриноида, образования петрификатов и инфарктов ворсин происходит уменьшение объема межворсинчатого пространства, что влечет за собой нарушение гемодинамики. При нарастании степени тяжести ФПН клетки цитотрофобласта подвергаются тяжелым дистрофическим изменениям (лизис, деструкция цитоплазматических и ядерных мембран, отек и фибриноидное перерождение).

#### *2.3.3.2. Классификация и клинические проявления фетоплацентарной недостаточности*

С учетом времени начала по отношению к срокам формирования плаценты выделяют первичную и вторичную ФПН.

**Первичная ФПН** развивается в ранние сроки беременности (до 16 нед.) в период имплантации, на ранних этапах развития

плаценты и эмбриогенеза, под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных факторов, воздействия окружающей среды и др. На формирование первичной ФПН оказывают влияние предшествующие настоящей беременности нейроэндокринные нарушения, недостаточность децидуальных изменений, воспалительные и инфекционные заболевания.

**Вторичная ФПН** развивается уже при сформировавшейся плаценте под влиянием исходящих от матери факторов или вследствие осложненного течения беременности. В генезе вторичной ФПН важную роль играют экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности.

По клиническому течению ФПН подразделяют на острую и хроническую.

Острая ФПН может возникнуть в любой срок беременности. Прежде всего она проявляется нарушением газообменной функции плаценты и приводит к острой гипоксии плода, которая часто заканчивается его смертью. В развитии острой ФПН ведущая роль отводится нарушениям МПК и ФПК. Наиболее часто это осложнение возникает при преждевременной отслойке плаценты, тромбозе субхориальной зоны, кровоизлияниях в краевых синусах, на фоне истинных инфарктов плаценты и тромбоза ее сосудов.

Хроническая ФПН развивается чаще, чем острая. Проявление хронической ФПН во II триместре с последующим длительным течением нередко представляет собой продолжение первичной плацентарной недостаточности.

Однако наиболее часто хроническая ФПН по времени начала носит вторичный характер, и ее течение определяется соответствующими патогенетическими механизмами.

**Классификация хронической ФПН в зависимости от состояния защитно-приспособительных реакций** представляется следующим образом.

1. **Компенсированная форма ФПН**, при которой имеют место начальные проявления патологического процесса в фето-плацентарном комплексе. Защитно-приспособительные механизмы активизируются и испытывают определенное напряжение, что создает условия для дальнейшего развития плода и прогрессирования беременности. При адекватной терапии

и правильном ведении родов возможно рождение здорового ребенка.

2. *Субкомпенсированная форма ФПН* характеризуется усугублением тяжести осложнения. Защитно-приспособительные механизмы испытывают предельное напряжение (возможности фетоплацентарного комплекса при этом практически исчерпаны), что не позволяет обеспечить их реализацию в достаточной степени для адекватного течения беременности и развития плода. Увеличивается риск возникновения осложнений для плода и новорожденного.

3. *Декомпенсированная форма ФПН*. Имеют место перенапряжение и срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, которые уже не обеспечивают необходимых условий для дальнейшего нормального прогрессирования беременности. В фетоплацентарной системе происходят необратимые морфофункциональные нарушения. Существенно возрастает риск развития тяжелых осложнений для плода и новорожденного (включая их смерть).

Клинические признаки первичной ФПН проявляются прежде всего угрозой прерывания беременности, начавшимся самопроизвольным выкидышем или абортом в ходу. Возможны неразвивающаяся беременность, формирование врожденных пороков развития плода, аномальное расположение плаценты.

В более поздние сроки в целом ряде наблюдений отмечают признаки нарушения развития и состояния плода (задержка развития).

Наиболее ярким проявлением острой ФПН является гипоксия плода в связи с нарушением дыхательной и транспортной функций плаценты. Степень тяжести состояния плода зависит от величины пораженного участка плаценты. Выключение из кровообращения более  $\frac{1}{3}$  площади плаценты представляет опасность для жизни плода. Типичная клиническая картина острой ФПН наблюдается при преждевременной отслойке плаценты.

Клиническая картина хронической ФПН проявляется в нарушениях основных функций плаценты.

Об изменении дыхательной функции плаценты свидетельствуют в основном симптомы гипоксии плода. При этом вначале беременная обращает внимание на повышенную (беспорядоч-

ную) двигательную активность плода, затем на ее уменьшение или полное отсутствие.

Наиболее характерный признак хронической ФПН заключается в задержке внутриутробного развития плода. Клинически ЗВУР плода проявляется уменьшением размеров живота беременной (окружность живота, высота стояния дна матки) по сравнению с нормативными показателями, характерными для данного срока беременности.

Отражением нарушений защитной функции плаценты при ослаблении плацентарного барьера является внутриутробное инфицирование плода под действием проникающих через плаценту патогенных микроорганизмов. Возможно также проникновение через плацентарный барьер различных токсичных веществ, также оказывающих повреждающее действие на плод.

Изменение синтетической функции плаценты сопровождается дисбалансом уровня вырабатываемых ею гормонов и снижением синтеза белков, что проявляется ЗВУР плода, гипоксией, патологией сократительной активности матки при беременности и в родах (длительная угроза преждевременного прерывания беременности, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности).

Нарушение эндокринной функции плаценты может приводить и к перенашиванию беременности. Снижение гормональной активности плаценты вызывает расстройство функции влагалищного эпителия, создавая благоприятные условия для развития инфекции, обострения или возникновения воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

На фоне расстройства выделительной функции плаценты и околоплодных оболочек отмечается патологическое количество околоплодных вод — чаще всего маловодие, а при некоторых патологических состояниях (сахарный диабет, отечная форма гемолитической болезни плода, внутриутробное инфицирование и др.) — многоводие.

Доминирующее положение в клинической картине могут занимать признаки основного заболевания или осложнения, при котором развилась ФПН. Степень выраженности ФПН и нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов находится в прямой зависимости от тяжести основного заболевания и длительности его течения. Наиболее тяжелое течение ФПН

приобретает при появлении патологических признаков в срок беременности до 30 нед. и ранее.

Таким образом, наиболее полную информацию о форме, характере, степени тяжести ФПН и выраженности компенсаторно-приспособительных реакций позволяют получить данные комплексной динамической диагностики.

### 2.3.3.3. Диагностика фетоплацентарной недостаточности

С учетом многофакторной этиологии и патогенеза ФПН ее диагностика должна быть основана на комплексном обследовании пациентки.

Диагностика ФПН включает:

- данные анамнеза;
- клиническое исследование;
- эхографическую фетометрию;
- плацентографию;
- доплерографическую оценку МПК и ФПК;
- кардиотокографию;
- в качестве дополнительных исследований может быть проведено определение уровня гормонов и специфических белков беременности.

### 2.3.3.4. Лечение и профилактика фетоплацентарной недостаточности

Тактика ведения пациентки должна быть выработана не только на основе оценки отдельных показателей состояния фетоплацентарного комплекса, но и с учетом индивидуальных особенностей конкретного клинического наблюдения (срок и осложнения беременности, сопутствующая соматическая патология, результаты дополнительного комплексного обследования, состояние и готовность организма к родам и т.д.).

При выявлении ФПН беременную целесообразно госпитализировать в стационар для углубленного обследования и лечения. Исключение могут составлять беременные с компенсированной формой ФПН при условии, что начатое лечение дает положительный эффект и имеются необходимые условия для динамического клинического и инструментального контроля за характером течения беременности и эффективностью проводи-

мой терапии. Ведущее место в проведении лечебных мероприятий занимает лечение основного заболевания или осложнения, при котором возникла ФПН.

Применяемые средства лечения способствуют только стабилизации имеющегося патологического процесса и поддержанию компенсаторно-приспособительных механизмов на уровне, позволяющем обеспечить продолжение беременности до возможного оптимального срока родоразрешения.

Учитывая многообразие факторов, приводящих к развитию ФПН, терапия этого осложнения должна носить комплексный характер и патогенетическую направленность.

Задачами лечения ФПН являются:

- оптимизация гомеостаза;
- поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать—плацента—плод, обеспечивающих возможность пролонгирования беременности;
- подготовка к родоразрешению в оптимальные сроки.

Лечение ФПН должно быть направлено:

- на улучшение МПК и ФПК;
- интенсификацию газообмена;
- коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови;
- устранение гиповолемии и гипопротеинемии;
- нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки;
- усиление антиоксидантной защиты;
- оптимизацию метаболических и обменных процессов.

Вследствие индивидуального сочетания этиологических факторов и патогенетических механизмов развития данного осложнения подбор препаратов следует проводить также индивидуально и дифференцированно в каждом конкретном наблюдении с учетом степени тяжести и длительности осложнения, этиологических факторов и патогенетических механизмов, лежащих в основе этой патологии. Индивидуального подхода требуют и дозировка препаратов, и продолжительность их применения.

Лечение ФПН в стационаре проводят не менее 4 нед. с последующим ее продолжением в женской консультации. Общая длительность лечения составляет не менее 6–8 нед.



Для оценки эффективности проводимой терапии осуществляют динамический контроль с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Важным условием успешного лечения ФПН является соблюдение беременной соответствующего режима: полноценный отдых не менее 10–12 ч в сутки, устранение физических и эмоциональных нагрузок, рациональное сбалансированное питание.

В связи с этим важное место в лечении ФПН занимают препараты антиагрегантного и антикоагулянтного действия, а также лекарственные средства, нормализующие сосудистый тонус.

Препараты антиагрегантного и антикоагулянтного действия улучшают кровоток, реологические и коагуляционные свойства крови, перфузию тканей, снабжение их кислородом и питательными веществами.

Как показал многолетний клинический опыт, для улучшения МПК и ФПК одним из наиболее эффективных препаратов является пентоксифиллин (трентал, агапурин).

В стационаре *трентал* назначают в виде в/в капельного введения 2–3 раза в неделю и проводят 4–6 вливаний. Для этого используют изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы и реополиглюкин. Трентал вводят в дозе 0,1 г 2% раствора (5 мл) в 400 мл инфузионной среды в течение 1,5–3 ч. Введение начинают со скоростью 8–10 кап./мин и постепенно увеличивают ее до 20–25 кап./мин.

Внутривенное введение трентала сочетают с приемом внутрь по 100 мг 3 раза или по 200 мг 2 раза в день после еды. Агапурин в таблетках назначают в аналогичной дозе.

*Реополиглюкин* — низкомолекулярный декстран, молекулы которого обладают способностью прилипать к поверхности эндотелия сосудов, а также адсорбироваться на тромбоцитах и эритроцитах. Образующийся при этом мономолекулярный слой препятствует агрегации форменных элементов крови и адгезии их на сосудистой стенке. Под действием препарата снижается активация коагуляционного звена системы гемостаза, легче разрушаются кровяные сгустки, улучшаются реологические свойства крови.

Реополиглюкин способствует гемодилуции, устранению гиповолемии, возрастанию кровотока в плаценте, в головном

мозге, миокарде, в почках, усиливает диурез, оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру артериальных сосудов.

Для улучшения процессов гемодинамики и микроциркуляции целесообразно также применение *дипиридамола* (курантил).

Принимая во внимание, что одним из ключевых патогенетических механизмов развития ФПН является нарушение кровообращения в системе мать—плацента—плод, терапевтическое действие курантила направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии плода. Препарат назначают внутрь в дозе 25 мг за 1 ч до еды 2–3 раза в день. Курс терапии составляет 4–6 нед.

Для устранения нарушений микроциркуляции при ФПН рекомендуется назначение малых доз *аспирина* по 60–80 мг/сут за один прием. Курс терапии составляет не более 3–4 нед. или продолжается до 37 нед. беременности.

Аспирин в малых дозах снижает продукцию тромбоксанов, избирательно подавляя тромбоцитарную циклооксигеназу, устраняя тем самым дисбаланс между синтезом и содержанием простаглиннов и тромбоксанов. Кроме того, препарат снижает чувствительность сосудов к ангиотензину II.

При нарушениях коагуляционных свойств крови, вызванных одномоментной активацией плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза (выраженные признаки гиперкоагуляции), целесообразно назначение препаратов гепарина, учитывая их способность блокировать локальный тромбоз и предотвращать генерализацию процесса во всей системе микро- и макроциркуляции. Факторами риска развития тромбофилических состояний при ФПН являются: нарушение жирового обмена, гипертоническая болезнь, заболевания сердца, сахарный диабет, заболевания почек, дефекты гемостаза, тромбоз глубоких вен в анамнезе, длительный прием оральных контрацептивов до беременности, гестоз, многоплодная беременность, антифосфолипидный синдром.

В последние годы в акушерской практике используют *низкомолекулярные гепарины* (НМГ), обладающие более выраженной

противотромботической активностью и меньшими побочными эффектами.

Низкомолекулярные гепарины имеют более высокую биодоступность (до 98%) по сравнению с гепарином, больший период полужизни, меньше связываются с различными белками и клетками и способны к длительной циркуляции в плазме. Также они не обладают антитромбиновым свойством и не вызывают гипокоагуляции. Кроме того, НМГ не приводят к иммунным тромбозам, так как мало подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов. Известно, что НМГ препятствуют образованию тромбина не только через антитромбин III, но и через ингибитор внешнего пути свертывания TFPJ, наряду с другими фармакологическими эффектами. Это особенно важно в связи с тем, что тромботические явления при акушерских осложнениях чаще всего обусловлены активацией внешнего пути свертывания. Следует подчеркнуть, что каждый из НМГ представляет собой отдельный препарат с соответствующими и свойственными только ему характеристиками и дозировками. Одним из препаратов группы НМГ является фраксипарин, который вводят в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки в дозе 0,3 мл (2850 МЕ) 1–2 раза в день. Возможно также применение фрагмина путем подкожного введения по 2500 МЕ ежедневно 1 раз в день. Противосвертывающий эффект препарата обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха, а также его влиянием на сосудистую стенку или фибринолитическую систему.

Длительность терапии НМГ зависит от характера основного заболевания. Для лабораторного мониторинга применения НМГ целесообразно использовать тесты по определению анти-Ха-активности.

Для коррекции гемодинамических нарушений при ФПН назначают антагонисты ионов кальция (*верапамил, коринфар*), которые снижают периферическое сосудистое сопротивление и диастолическое артериальное давление, улучшают перфузию жизненно важных органов, нормализуют сократительную деятельность миокарда, обладают гипотензивным действием, расширяют сосуды почек. Коринфар назначают внутрь по 10 мг 2 раза в день в течение 2–3 нед. Верапамил — по 80 мг 2 раза в день в течение 2–3 нед.

В качестве сосудорасширяющего средства применяют *эуфиллин*, который вводят в виде 2,4% раствора по 5 мл внутривенно капельно в 250 мл 5% раствора глюкозы или струйно медленно в 20–40 мл 20% раствора глюкозы. При этом в/в капельное введение применяют при артериальной гипертензии, но не при нормальном или сниженном артериальном давлении.

Снижению тонуса и резистентности сосудистой стенки способствует применение *магне В<sub>6</sub>*. Ионы магния при использовании препарата уменьшают возбудимость нейронов и замедляют нервно-мышечную передачу, а также участвуют в различных метаболических процессах наряду с пиридоксином. Магне В<sub>6</sub> назначают по 2 таб. 2–3 раза в день.

Не утратила своего терапевтического значения *глюкозоновокаиновая смесь* (10% раствор глюкозы 200 мл и 0,25% раствор новокаина 200 мл). Внутривенно данную смесь вводят 2–3 раза в неделю (3–5 вливаний).

Основной механизм действия смеси заключается в способности новокаина «выключать» сосудистые рецепторные поля и уменьшать сосудистый спазм, что улучшает микроциркуляцию и кровоток в системе артериальных сосудов плаценты и почек.

Следует принимать во внимание, что периодическое и длительное повышение тонуса матки способствует нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве вследствие снижения венозного оттока.

В этой связи в курсе терапии ФПН у пациенток с явлениями угрозы прерывания беременности оправданно назначение препаратов токолитического действия ( $\beta$ -адреномиметики), к которым, в частности, относят *партусистен* и *гинипрал*. Эти препараты способствуют расслаблению маточной мускулатуры (воздействуя на  $\beta$ -адренорецепторы), расширению сосудов, снижению их резистентности, что обеспечивает усиление МПК. Для достижения быстрого эффекта  $\beta$ -адреномиметики следует вводить в/в. Прием их внутрь обеспечивает хорошее всасывание, но более медленное действие.

Партусистен в дозе 0,5 мг разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы. В 1 мл (20 каплях) этого раствора содержится 50 мкг препарата. Партусистен вводят внутривенно капельно со скоростью 15–20 кап./мин в течение 3–4 ч. За 15–20 мин до окончания вве-

дения партусистен дают внутрь в дозе 5 мг 4 раза в сутки. Далее курс терапии можно продолжить путем назначения препарата внутрь с индивидуальным подбором наиболее эффективной дозы. Продолжительность курса терапии до 1–2 нед. Длительно препарат применять не следует из-за опасности кардиотропного влияния на плод.

Гинипрал также вводят внутривенно капельно в дозе 0,025 мг (5 мл) в 400 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия. Внутрь препарат назначают по 0,5 мг/сут.

Важное значение в терапии ФПН имеет нормализация антиоксидантной защиты, что оказывает положительное влияние на транспортную функцию плаценты. Прогрессирование гипоксии происходит на фоне интенсификации ПОЛ, образованию и накоплению продуктов перекисидации, повреждающих митохондриальные и клеточные мембраны. Активация этого процесса обусловлена ослаблением механизмов антиоксидантной защиты.

*Витамин E (токоферола ацетат)* — природный антиоксидант, который тормозит процессы перекисного окисления липидов, принимает участие в синтезе белков, тканевом дыхании, способствует нормализации функции клеточных мембран. Препарат назначают внутрь 1 раз в день по 200 мг в течение 10–14 дней.

*Аскорбиновая кислота (витамин С)*, являясь важным компонентом антиоксидантной системы, участвует в регуляции окислительно-восстановительных реакций, углеводного обмена, способствует регенерации тканей, образованию стероидных гормонов, оказывает существенное влияние на нормализацию проницаемости сосудистой стенки, улучшает дыхательную и метаболическую функцию плаценты. Аскорбиновую кислоту назначают внутрь по 0,1–0,3 г 2 раза в день, или внутривенно с глюкозой по 3 мл в течение 10–14 дней.

Учитывая важнейшую детоксикационную функцию печени, а также ее определяющую роль в продукции белков и прокоагулянтов, в комплексной терапии ФПН целесообразно использовать гепатопротекторы, среди которых следует выделить *эссенциале*, который вводят в дозе 5 мл с 5% раствором глюкозы (200 мл) в/в капельно. Эссенциале форте назначают внутрь по 2 капсулы 3 раза в день во время еды в течение 4 нед или *хофитол* по 2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 3–4 нед.

Неотъемлемой частью комплекса терапевтических мероприятий является применение лекарственных средств, направленных на улучшение метаболических и биоэнергетических процессов, что также способствует улучшению гемодинамики, газообмена и других функций плаценты.

*Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид)* активно участвует в синтезе и обмене аминокислот, в процессах жирового обмена, оказывает положительное влияние на функцию центральной и периферической нервной системы. Препарат вводят внутримышечно по 1–2 мл 5% раствора через день в течение 10–12 дней. Кокарбоксилаза улучшает регуляцию углеводного обмена, способствует сохранению гликогена в печени, активизирует аэробные процессы обмена. Кокарбоксилазу целесообразно вводить в/в в количестве 0,1 г в сочетании с раствором глюкозы в течение 2 нед.

В комплекс терапевтических мероприятий целесообразно включать *фолиевую кислоту*, которая принимает участие в образовании гема, стимулируют обменные процессы, участвует в синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот, оказывает благоприятное влияние на метаболическую функцию плаценты и состояние плода.

Недостаток фолиевой кислоты отрицательно влияет на эритропоэз, может привести к развитию артериальной гипертензии и отслойке плаценты.

Фолиевую кислоту назначают внутрь по 400 мкг в день в течение 3–4 нед.

В комплексе метаболической терапии рекомендуется также использование комбинированных поливитаминных препаратов, содержащих макро- и микроэлементы (*пренатал, прегнавит* и др.).

Для поддержания метаболической функции плаценты при ФПН важным компонентом терапии является глюкоза.

*Глюкозу* вводят внутривенно в виде 5–10% раствора в количестве 200–250 мл вместе с инсулином (из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества), кокарбоксилазой, аскорбиновой кислотой, витамином В<sub>6</sub> в течение 10 дней в условиях стационара.

В рамках метаболической терапии при ФПН заслуживает внимания применение *актовегина*.

Под действием препарата в условиях гипоксии и недостаточности периферического кровообращения происходит следующее:

- увеличение доставки кислорода и глюкозы в ткани, накопление их в клетках;
- стимуляция внутриклеточного аэробного метаболизма;
- усиление белоксинтезирующей функции клеток;
- возрастание энергетических ресурсов клеток;
- повышение толерантности клеток к гипоксии;
- уменьшение ишемического повреждения клеток;
- улучшение микроциркуляции и восстановление кровообращения в зоне ишемии за счет повышения аэробного энергообмена, вазодилатации, усиления васкуляризации и развития коллатерального кровообращения;
- улучшаются показатели центральной гемодинамики у беременных и рожениц;
- снижается общее периферическое сопротивление;
- оптимизируется МПК (за счет улучшения аэробного энергообмена сосудистых клеток, высвобождения простаглицлина и вазодилатации).

Актовегин назначают по 1 таб. (200 мг 2–3 раза в день) с 16-й недели беременности.

При внутривенном капельном введении разовая доза актовегина составляет 160–200 мг. В качестве инфузионной среды используют 5% раствор глюкозы или изотонический раствор хлорида натрия.

В качестве компонента метаболической терапии при ФПН с успехом может быть использован *хофитол*, представляющий собой лекарственный препарат растительного происхождения на основе экстракта из свежих листьев артишока полевого.

*Хофитол* обладает выраженным антиоксидантным, гепатопротективным, диуретическим, нефропротективным свойствами. Благоприятно влияет на жировой и белковый обмены. Препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3–4 нед.

Профилактика ФПН является одним из наиболее важных мероприятий в рамках ведения беременных во II триместре.

Одним из основных профилактических мероприятий является раннее выявление и взятие на диспансерный учет беременных группы риска по развитию ФПН.

С наступлением беременности следует правильно организовывать режим для пациентки с полноценным отдыхом, включающим сон не менее 8–10 ч, в том числе и дневной в течение 2 ч, а также пребывание на свежем воздухе 3–4 ч.

Важное значение для здоровья матери и правильного развития плода имеет рациональное сбалансированное питание, с адекватным содержанием белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов. Потребление жидкости (при отсутствии отеков) для профилактики гиповолемии должно составлять 1–1,5 л.

Важно следить за увеличением массы тела во время беременности. К ее окончанию прибавка массы тела должна составлять в среднем 10,4 кг.

Профилактические мероприятия с применением медикаментозных препаратов у беременных группы риска целесообразно проводить в 14–16 нед. и в 28–34 нед.

Длительность каждого из таких курсов должна составлять 3–4 нед.

Проведение профилактической медикаментозной терапии с началом II триместра обусловлено тем, что в эти сроки беременности происходит наиболее интенсивный рост плода и плаценты, требующий адекватного кровоснабжения и оптимального энергетического обеспечения. У беременных группы риска уже с этого срока начинает формироваться хроническая плацентарная недостаточность, и особенно остро проявляются признаки дезадаптации к развивающейся беременности.

Медикаментозная профилактика усиливает компенсаторно-приспособительные реакции матери и плода, предупреждает дисциркуляторные нарушения МПК и ФПК и морфологические нарушения в плаценте.

Для улучшения маточно-плацентарной гемодинамики, реологических и коагуляционных свойств крови, интенсификации перфузии тканей и снабжения их кислородом в комплексе профилактической терапии используют: *агапурин* или *трентал* по 100 мг 3 раза или по 200 мг 2 раза в день после еды; *курантил* по 25 мг за 1 ч до еды 2 раза в день; *аспирин* по 80 мг в день. Малые дозы аспирина не сочетают с другими антиагрегантными средствами.



Оптимизация гемодинамики и газообмена обеспечивается за счет применения сосудорасширяющих препаратов и спазмолитиков, особенно у беременных с артериальной гипертензией. С этой целью назначают: *коринфар* по 10 мг 2 раза в день или *верапамил* — по 80 мг 2 раза в день; *эуфиллин* по 0,15 г 2 раза в день или в свечах на ночь; *но-шпу* по 0,04 г 2–3 раза в день.

Для обеспечения достаточной антиоксидантной защиты и поддержания функции клеточных мембран используют: витамин Е по 100–200 мг 1 раз в день; *аскорбиновую кислоту* по 0,1 г 3 раза в день; *хофитол* по 2 таблетки 3 раза в течение 3–4 нед.

С целью поддержания функции печени в условиях возрастающей на нее нагрузки целесообразно применять эссенциале форте по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Или хофитол по 2 таблетки 3 раза в день за 15 мин до еды в течение 3–4 нед.

Для профилактической стимуляции энергетических и обменных процессов назначают: *витамин В6* в/м по 1–2 мл 5% раствора через день; *фолиевую кислоту* по 400 мкг в день; комбинированные поливитаминные препараты, содержащие макро- и микроэлементы (*пренатал*, *прегнавит* и др.).

Неотъемлемой частью профилактических мероприятий является определение их эффективности, оценка развития беременности, формирования плаценты, роста и развития плода на основании результатов ультразвукового и лабораторного скрининга.

Беременная должна быть своевременно госпитализирована в акушерский стационар для подготовки организма к родам и решения вопроса о сроке и способе родоразрешения.

#### 2.3.4. Антифосфолипидный синдром

*Антифосфолипидный синдром* — это аутоиммунная патология, характеризующаяся наличием в крови антител против фосфолипидов клеточных мембран, развитием тромбозов и ДВС-синдрома.

Частота в популяции составляет 5%, при привычном невынашивании — 27–42%. Без лечения гибель эмбриона наблюдается у 85–90% женщин с АФС. Основной причиной патологии являются тромбозы.

#### 2.3.4.1. Факторы развития антифосфолипидного синдрома

Механизм развития АФС представляется следующим образом. Антифосфолипидные антитела поражают мембраны эндотелия сосудов, подавляют образование простациклина, снижают антикоагулянтные и антиагрегантные свойства сосудистой стенки. Повышается вязкость крови, адгезивные и агрегантные свойства тромбоцитов, возникает снижение кровотока, спазм мелких и средних артерий и артериол, развиваются процессы тромбообразования. Снижается активность антитромбина III (АТIII) — основного естественного антикоагулянта. Синтезируется АТIII в печени, повышая антикоагулянтную активность сосудистой стенки. Антифосфолипидные антитела «узнают» и блокируют действие АТIII.

Эндотелиоциты с фиксированными молекулами антифосфолипидных антител продуцируют фактор Виллебранда и фибронектин, что повышает свертывающий потенциал крови и вызывает спазм сосудов.

Антифосфолипидные антитела повреждают систему протеина С — второго по важности (после АТIII) естественного антикоагулянта, что приводит к образованию тромбина и тромбомодулина.

Тромбин, связанный с тромбомодулином, снижает фибринолиз.

Таким образом, АФС сопровождается повышением коагуляционного потенциала крови, нарушением защитных антикоагулянтных, антитромбических и фибринолитических свойств крови, что способствует возникновению множественных венозных тромбов.

Самопроизвольные выкидыши при АФС связаны с влиянием антифосфолипидных антител на процесс имплантации, плацентации и развития плода. Доказано, что антифосфолипидные антитела напрямую взаимодействуют с цито- и синцитиотрофобластом, подавляя слияние клеток трофобласта и вызывая тромбообразование и окклюзию сосудов матки и плаценты.

У здоровых женщин от процессов тромбообразования плод защищают естественные антикоагулянты (аннексин V), который покрывает мембраны клеток и оказывает местный анти-

коагулянтный эффект. Установлено, что антифосфолипидные антитела удаляют аннексии V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Антифосфолипидные антитела снижают глубину инвазии трофобласта (поверхностная имплантация), что также может вызывать выкидыш. По мере прогрессирования беременности риск тромбообразования в сосудах плаценты, плода, материнского организма возрастает.

### 2.3.4.2. Диагностика и клинические данные при антифосфолипидном синдроме

#### **Клинические критерии:**

1. Сосудистые тромбозы: несколько клинических эпизодов венозных, артериальных тромбозов (в том числе мелких сосудов любой локализации).
2. Патология беременности:
  - антенатальная смерть плода в сроки > 10 нед. беременности;
  - преждевременные роды в связи с преэклампсией и фетоплацентарной недостаточностью;
  - самопроизвольный выкидыш.
3. Кожные проявления:
  - акроцианоз;
  - хронические язвы голени;
  - фотосенсибилизация;
  - дискоидная сыпь;
  - капилляриты.
4. Неврологические проявления:
  - мигрень;
  - эпилепсия;
  - хорея.
5. Проявления инфекционного характера:
  - эндокардит;
  - серозиты (плеврит, перикардит);
  - асептический некроз головки бедренной кости.
6. Нарушение функции почек (протеинурия, мало мочи).
7. Петехиальные высыпания — аутоиммунная тромбоцитопения.

**Лабораторные критерии:**

- выявление в крови антикардиолипиновых АТ IgG и/или IgM в среднем или высоком титре, как минимум двукратно с интервалом 6 нед., стандартизованным методом иммуоферментного анализа для измерения  $\beta_2$ -гликопротеинзависимых АТ к кардиолипину (АКЛ);
- наличие волчаночного антикоагулянта как минимум двукратно с интервалом 6 нед. По методике, согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза, включающей следующие этапы:
  - 1) удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, каолинового времени, теста Рассела с разведением, протромбинового времени с разведением;
  - 2) наличие ингибитора фактора VIII или гепарина;
  - 3) тромбоцитопения;
  - 4) ложноположительная RW.

Характерными клиническими и анамнестическими данными при АФС являются следующие факторы.

- Невынашивание беременности (не менее 3 самопроизвольных выкидышей в I триместре беременности или не менее 1 самопроизвольного выкидыша неизвестной этиологии во II триместре беременности). Самопроизвольные выкидыши обусловлены тромбозом сосудов децидуальной или плацентарной ткани, отложением ИК на эндотелиальных стенках, развитием ДВС-синдрома.
- Тромбоз неясной этиологии (венозный, артериальный, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда). Наблюдается у 20–60% больных с АФС.
- Аутоиммунная тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) и менее.
- ЗВУР плода, внутриутробная смерть плода во II триместре.
- Развитие гестоза тяжелой степени (преэклампсия и эклампсия, HELLP-синдром). Характерными признаками гестоза на фоне АФС являются возникновение этого осложнения очень рано, с 21–22 нед. беременности, быстрые темпы прогрессирования и максимальная выраженность клини-

ческих симптомов (отеки, артериальная гипертензия, протеинурия).

- Гестоз сопровождается полиорганной недостаточностью в результате ДВС-синдрома (поражение печени, почек, тромбоза сосудов среднего и мелкого калибра).
- Наличие неясных, иногда сильных болей в животе (тромбоз сосудов печени или брыжейки).
- В анализах мочи — значительная протеинурия, цилиндрурия, в крови — выраженная тромбоцитопения.
- Преждевременные роды (25–40%).
- Выявление в крови волчаночного антикоагулянта и/или антифосфолипидных антител в средних и высоких титрах.

Волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела сходны по структуре и действию, но не идентичны. Антикардиолипиновые антитела неблагоприятны для плода, волчаночный антикоагулянт прогностически неблагоприятен для матери (риск тромбозов сосудов легких).

При наличии АФС могут быть ложноположительные тесты на сифилис.

При подозрении на наличие антифосфолипидных антител, но при отрицательных тестах на волчаночный антикоагулянт и/или антикардиолипиновые антитела необходимо проводить дополнительные исследования, позволяющие выявить маркеры тромбофилии и ДВС-синдрома.

#### **Классификация антифосфолипидного синдрома**

*Первичный* (врожденная, наследственная патология):

- ревматизм;
- злокачественные заболевания;
- применение лекарственных средств.

*Вторичный* (после или вследствие перенесенных воспалительных, аутоиммунных, онкологических заболеваний, болезни печени, воздействия токсинов).

*Катастрофический:*

- ответ на операцию, инфекцию;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- нарушение мозгового кровообращения (НМК), инсульт, инфаркт;

- острая почечная и надпочечниковая недостаточность;
- тромбоз крупных магистральных сосудов (смертность 60%);
- HELLP-синдром;
- синдром гипотромбинемии;
- ДВС-синдром;
- АФС в сочетании с васкулитом;

*Серопозитивный:* наличие антифосфолипидных АТ и/или волчаночного антикоагулянта;

*Серонегативный:*

- наличие антифосфолипидных АТ, реагирующих с фосфатидилхолином;
- наличие антифосфолипидных АТ, реагирующих с фосфатидилэтаноамином;
- наличие  $\beta_2$ -гликопротеина-1-кофакторзависимых антифосфолипидных АТ.

#### 2.3.4.3. Лечение антифосфолипидного синдрома

- Низкие дозы кортикостероидов (5–15 мг/сут в перерасчете на преднизолон).
- Антиагреганты (дипиридамолом или курантилом) и ацетилсалициловая кислота 80–100 мг/сут).
- Профилактика печеночной недостаточности.
- Профилактика ревакцинации вирусной инфекции при носительстве ВПГ II типа и ЦМВ.
- Лечение печеночной недостаточности.
- Лечебный плазмаферез по показаниям.

Основным методом лечения АФС является низкомолекулярный гепарин (фраксипарин 0,3 × 2 раза).

Для предупреждения остеопороза назначают препараты  $\text{Ca}^{2+}$  — 1500 мг/сут; витамин D.

Низкомолекулярные гепарины:

- эноксипарин натрия: профилактическая доза 20–40 мг/сут, лечебная — 1 мг/кг (1–2 раза п/к в сутки);
- дальтепарин натрия 2500–5000 МЕ 1–2 раза в сутки или 50 МЕ/кг массы тела;
- надропарин кальция 0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1–2 раза в сутки; лечебная доза — 0,01 мл (95 МЕ/кг 2 раза в сутки).

В ряде случаев имеется непереносимость лекарственных средств (аспирин, фраксипарин).

*Показаниями для проведения плазмафереза при антифосфолипидном синдроме во время беременности являются:*

- высокая активность иммунного процесса;
- хронический ДВС-синдром (выраженная гиперкоагуляция);
- аллергические реакции на введение антикоагулянтов и антиагрегантов;
- активация бактериально-вирусной инфекции;
- обострение хронического гастрита, язвы ЖКТ.

*В процессе ведения беременности осуществляют:*

- УЗИ (фетометрия) для контроля роста плода и количества околоплодных вод с 3–4 нед. интервалом (начиная с 16 нед. беременности);
- обследование и лечение инфекций, передающихся половым путем;
- контроль за состоянием шейки матки;
- обследование функции печени и почек (протеинурия, уровень креатинина, мочевины, ферментов АЛТ, АСТ);
- контроль АД и признаков ФПН.

### 2.3.5. Внутриутробные инфекции\*

Внутриутробные инфекции (ВУИ) представляют собой одну из наиболее важных причин неблагоприятных перинатальных исходов. Наличие у беременной очагов инфекции всегда является фактором риска для плода.

Внутриутробная инфекция является причиной целого спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, мертворождений, недонашиваний, задержки внутриутробного развития плода и аномалий развития. Наряду с острым течением инфекции, у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса.

Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют следующие черты:

---

\* Написано совместно с Н.А. Матвиенко.

- инфицирование плода может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической инфекции;
- большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме;
- активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной.

Под внутриутробным инфицированием понимают процесс проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода.

Внутриутробное инфицирование не означает неизбежного развития инфекционного заболевания. Для выявления ВУИ необходимо наличие данных лабораторного исследования в сочетании с клинической картиной инфекционного заболевания.

#### *2.3.5.1. Факторы риска и патогенез внутриутробной инфекции*

Возможный спектр возбудителей ВУИ весьма разнообразен. Чаще всего наблюдается сочетание возбудителей — бактериально-вирусная смешанная инфекция.

Особое значение в патогенезе внутриутробных инфекций приобретают следующие факторы риска:

- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- первичное инфицирование во время беременности, активация хронического инфекционного процесса;
- патологическое снижение общего и местного иммунитета;
- повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместре;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- неблагоприятные социально-бытовые факторы.

Механизм воздействия возбудителя внутриутробной инфекции зависит от срока беременности, при котором происходит инфицирование, вида возбудителя и массивности обсеменения, состояния иммунитета матери.



Влияние ВУИ на фетоплацентарную систему заключается в воздействии комплекса следующих факторов:

- патологическое действие микроорганизмов и их токсинов (инфекционное заболевание, гипоксия плода, задержка развития плода);
- нарушение процесса имплантации и плацентации (низкая плацентация, предлежание плаценты);
- снижение метаболических процессов и иммунологической защиты плода.

В преемплантационный период под воздействием инфекционного агента зародыш или гибнет (альтеративное воспаление) или продолжает развиваться.

Инфекционное повреждение эмбриона на 3–12-й неделе обычно связано с вирусной инфекцией, свободно проникающей через хорион. Плод еще не имеет систем противоинфекционной защиты, и в период органогенеза, плацентации ВУИ приводит к формированию пороков развития (тератогенный) или гибели эмбриона (эмбриотоксический эффект).

Инфекционные фетопатии возникают с 16-й по 27-ю неделю гестации — происходит генерализация инфекции у плода и возможно формирование псевдопороков — фиброэластоз миокарда, поликистоз легких, гидроцефализ, гидронефроз. При заражении после 28 нед. плод приобретает способность к специфической локальной реакции на внедрение возбудителя, в результате возможны внутриутробная инфекция (энцефалит, пневмония, гепатит, интерстициальный нефрит), гибель плода, недонашивание беременности, задержка развития плода (табл. 12).

*Таблица 12*

#### **Характеристика внутриутробных поражений при внутриутробных инфекциях**

Тип поражения	Срок гестации, дни	Характер поражения
Бластопатия	0–14	Гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями
Эмбриопатия	15–75	Пороки развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки), самопроизвольный выкидыш

Окончание табл. 12

Тип поражения	Срок гестации, дни	Характер поражения
Ранняя фетопатия	76–180	Развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки), прерывание беременности
Поздняя фетопатия	181 — до срока родов	Развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (гепатит, энцефалит, тромбоцитопения, пневмония)

Специфичность поражения плода зависит от путей проникновения инфекции: восходящий, трансплацентарный во время беременности, интранатальный — при прохождении через родовые пути.

#### 2.3.5.2. Диагностика внутриутробной инфекции

Диагностика внутриутробной инфекции ввиду неспецифичности ее клинических проявлений во время беременности чрезвычайно трудна и возможна лишь в результате сочетания клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования.

- Клинический метод: осложненное течение беременности, проявления инфекционного заболевания у беременной.
- Методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы: эхография (фетометрия, поведенческая активность плода, количество и качество околоплодных вод, «зрелость» плаценты), доплерография, КТГ.
- Микробиологические и серологические исследования: микроскопия, бактериальный посев, ПЦР-диагностика, определение в сыворотке специфических антител к возбудителям методом иммуноферментного анализа (ИФА).
- Пренатальная инвазивная диагностика.
- Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии.
- Клиническая оценка состояния новорожденного («незрелость по отношению к сроку гестации, манифестация инфекционного заболевания, врожденные пороки развития).

Предварительный диагноз помогают поставить косвенные методы — определение у матери инфекционного заболевания и специфического иммунного ответа, данные ультразвукового исследования плода. Однако точный диагноз можно поставить только при использовании прямых методов, направленных на непосредственное выявление возбудителя инфекции у плода. Современная пренатальная диагностика позволяет уточнить индивидуальный статус неродившегося ребенка и часто даже определить степень предполагаемого нарушения (табл. 13).

Таблица 13

### Пренатальная диагностика при подозрении на внутриутробную инфекцию

Метод диагностики	Биопсия хориона	Амниоцентез	Кордоцентез
Срок беременности	10–12 нед.	Начиная с 14-й недели	Начиная с 18–22-й недели
Материал	Ворсины хориона	Околоплодные воды, амниоциты	Кровь плода
Проводимые исследования	ПЦР	Культивирование возбудителя, ПЦР	Серологические исследования (IgM и IgG), культивирование возбудителя, ПЦР
Частота прерывания беременности, %	1–2	Менее 1	1–7

Проблема ведения беременных с инфекционными заболеваниями заключается в сложности их этиотропного лечения. Большинство антибактериальных, противовирусных препаратов и иммуномодуляторов противопоказаны во время беременности.

Алгоритм ведения беременных с вирусной и с бактериальной инфекцией имеет свои отличительные особенности. Первым этапом исследования беременной с вирусной инфекцией является двукратное определение титра IgM и IgG, что позволяет диагностировать инфекцию и провести дифференциальную диагностику между первичной и повторной инфекцией. Серологическая

диагностика первичной вирусной инфекции основывается на выявлении сероконверсии (появлении специфических IgM и IgG) или четырехкратном приросте специфических IgG в парных сыворотках с интервалом в 3–4 нед.

Еще одним важным серологическим тестом для дифференциальной диагностики первичной или хронической инфекции является определение не только титра IgG, но и степени активности антител, так как при развитии острой инфекции она увеличивается в несколько раз.

При постановке диагноза острой вирусной инфекции тактика ведения больной будет зависеть от вида инфекции, срока беременности, других сопутствующих вирусных инфекций, течения беременности и состояния беременной.

#### *2.3.5.3. Наиболее значимые инфекции, встречающиеся во время беременности*

**Краснуха.** Среди вирусных инфекций особую опасность для беременных женщин представляет краснуха вследствие высокой вероятности развития врожденных пороков развития плода.

*Возбудитель* — вирус краснухи.

*Риск у беременных:* 20% беременных серонегативны.

*Пути передачи:* воздушно-капельный, вертикальный.

*Клиника у беременной:* легкая вирусная инфекция (сыпь, артралгия, лимфаденопатия).

*Диагностика:* серология (обнаружение IgM или значительное повышение титра IgG).

*Профилактика:* вакцинация детей и серонегативных женщин (вне беременности).

*Лечение:* специфическое лечение отсутствует.

При заражении краснухой вирус размножается в слизистых оболочках дыхательных путей, регионарных лимфатических путях, затем следует период виремии, вирус проявляет тропность к коже, лимфоидной и эмбриональной ткани. Механизм тератогенного действия вируса краснухи до сих пор окончательно не распознан. Проникая к плоду, вирус вызывает нарушения митотической активности эмбриональных тканей и хромосомные из-

менения. Кроме того, вирус вызывает апоптоз клеток, ингибирует их деление и может нарушать кровоснабжение органов плода, что приводит к отставанию в умственном и физическом развитии, микроцефалии и различным порокам развития. Вирус может инфицировать плаценту с развитием плацентита и трансплацентарно передаваться плоду, увеличивается риск неразвивающейся беременности, внутриутробной гибели плода, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и мертворождений.

**Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.** Генитальный герпес является вирусным рецидивирующим заболеванием. Существует два типа возбудителей: ВПГ-1 и ВПГ-2. Возбудителем генитального герпеса чаще всего служит вирус простого герпеса 2-го типа, в 15% случаев заболевание обусловлено ВПГ 1-го типа.

*Возбудитель* — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа.

*Риск у беременных* — до 40% беременных серонегативны.

*Путь передачи* — половой, вертикальный, прямой контакт.

*Клиника у беременной* — эпизоды генитального герпеса, бессимптомная инфекция.

*Диагностика* — клиника, серология, ПЦР.

*Влияние на плод* — риск вертикальной передачи при первичном герпесе — 50%, при рецидиве — 4%; антенатально — 5%, интранатально — 90%, постнатально — 5%.

*Профилактика* — кесарево сечение при первичной инфекции накануне родов, супрессивная терапия ацикловиром накануне родов.

Заболевание, особенно первичная ВПГ-2-инфекция может обусловить высокую частоту преждевременных родов. В связи с нарастающей на фоне гестационного процесса иммуносупрессией с увеличением срока беременности наблюдается увеличение как частоты рецидивов, так и частоты бессимптомного выделения вируса. К моменту родов у 2–5% серопозитивных матерей диагностируются рецидивы генитального герпеса, а асимптомное вирусоносительство может достигать 20% при исследовании методом ПЦР.

В 90% случаев неонатального герпеса новорожденный инфицируется во время родов при непосредственном контакте с инфицированным генитальным секретом матери. При рецидивирующей инфекции риск передачи инфекции плоду антенатально невелик, так как неповрежденная плацента является надежным барьером на пути распространения вируса. Приблизительно в 5% инфицирование происходит антенатально (или по типу восходящей инфекции, или трансплацентарно). Однако при нарушении маточно-плацентарного барьера риск внутриутробного инфицирования возрастает в несколько раз. Еще в 5% случаев речь идет о постнатальной инфекции, обусловленной социальными контактами, например, когда мать с лабиальным герпесом целует ребенка или новорожденный инфицируется через грудное молоко при виrolактии.

**Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ).** Цитомегаловирус — типичный представитель оппортунистических инфекций, клинические проявления при которых манифестируют только на фоне иммунодефицитных состояний.

*Возбудитель* — цитомегаловирус.

*Риск у беременных* — до 10–30% беременных серонегативны.

*Распространенность врожденной ЦМВИ* — 0,2–2,5% новорожденных.

*Путь передачи* — контакт с биологическими жидкостями больного, половой, вертикальный.

*Клиника у беременной* — в 20% случаев возникают неспецифические симптомы вирусной инфекции (лихорадка, фарингит, лимфаденопатия), бессимптомная инфекция.

*Диагностика* — серология, ПЦР.

*Влияние на плод* — риск вертикальной передачи при первичной ЦМВИ — 30–50%, при рецидиве — 2–4%; у 90% новорожденных симптоматика на момент рождения отсутствует, у 5–20% в последующем выявляют глухоту, умственную отсталость, задержку психомоторного развития.

*Профилактика* — ограничение контакта серонегативных беременных с лицами, выделяющими вирус.

Антитела к ЦМВ имеются у 50–95% женщин детородного возраста, доля серопозитивности зависит от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия и сексуальной активности. В то же время реальная частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных детей не превышает 0,2–2,5%. Объясняется это тем, что риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при врожденной ЦМВИ зависят не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности.

Ввиду широкого распространения инфекции и бессимптомного ее течения сегодня всем беременным женщинам, встающим на учет в женской консультации, проводятся скрининговые обследования на ЦМВ-антитела. У серонегативных женщин с симптомами первичной инфекции проводятся повторные исследования через 3–4 нед. для подтверждения сероконверсии. При подозрении на внутриутробную инфекцию в 20–22 нед. может быть произведен амниоцентез для подтверждения диагноза (ПЦР на ЦМВ) и кордоцентез с целью выявления IgM у плода.

**Бактериальный вагиноз.** Среди бактериальных заболеваний у беременных большой удельный вес составляют патологические состояния, связанные с нарушениями нормальной микрофлоры родовых путей, способствующие досрочному прерыванию беременности, внутриутробному инфицированию плода и послеродовым осложнениями у матери. Бактериальный вагиноз — нарушение микробиоценоза влагалища с заменой нормальной лактофлоры на смешанную (гарднерелла, мобилункус, бактероиды, пептострептококки, микоплазмы).

*Распространенность* — частота у беременных — до 20%.

*Влияние на беременность* — повышен риск преждевременных родов, хориоамнионита, послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний.

*Диагностика* — pH > 4,5, аминный тест, ключевые клетки, клиника.

*Влияние на плод* — снижение массы тела, хроническая гипоксия.

*Профилактика* — своевременное восстановление микрофлоры влагалища.

Преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод наблюдается в 2–4 раза чаще у беременных с бактериальным вагинозом (БВ) по сравнению с беременными с нормоценозом влагалища. Патомеханизм преждевременных родовых схваток или преждевременного разрыва плодного пузыря при БВ представляют собой местные проявления восходящей инфекции на плодных оболочках, связанные с повышением уровня биомедиаторов (цитокины, лейкотриены и простагландины).

Многие БВ-ассоциированные микроорганизмы вырабатывают различные муколитические ферменты (протеазы, муциназы, сиалидазы). Способность микроорганизмов продуцировать такие ферменты, преодолевать локальные барьерные механизмы слизистой цервикального канала, проникать в клетки эпителия околоплодных оболочек, разрушая определенные типы коллагена, составляющего каркас соединительной ткани плодных оболочек, повышает опасность возникновения субклинических внутриматочных инфекций во время беременности и преждевременного излития околоплодных вод. В результате повреждения клеточных мембран, разрыва внутриклеточных органелл (лизосом) выходит большое количество арахидоновой кислоты и фосфолипазы  $A_2$ . Арахидоновая кислота запускает синтез простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$  из тканевых фосфолипидов амниоального эпителия. Увеличение продукции простагландинов ведет к запуску процесса родовозбуждения, раскрытию шейки и преждевременному излитию вод.

Доказана взаимосвязь между БВ и функциональной незрелостью органов и систем плода к сроку родов.

**Трихомоноз** относится к числу широко распространенных инвазий. Влагалищные трихомонады — одноклеточные жгутиковые паразиты, приспособившиеся в процессе эволюции к жизни в мочеполовой системе человека.

Мочеполовой трихомоноз является многоочаговой инфекцией, передающейся половым путем. У женщин трихомонады поражают большие вестибулярные железы, преддверье влагалища и само влагалище, могут обнаруживаться в полости матки, в маточных трубах. Однако возможно и трихомонадоносительство — от 10 до 50% трихомонадных инфекций протекают бессимптомно.



**Возбудитель** — *Trichomonas vaginalis*.

**Распространенность** — до 5% беременных инфицированы.

**Путь передачи** — половой, вертикальный.

**Клиника у беременной** — вульвовагинит, уретрит, в 50% — бессимптомное носительство, у беременных повышен риск преждевременных родов, преждевременного разрыва плодного пузыря, послеродового эндометрита.

**Диагностика** — микроскопия нативного мазка, ПЦР, культура.

**Влияние на плод** — недоношенность.

**Профилактика** — санация беременной.

Доказано, что у беременных с трихомонозом чаще возникают преждевременные роды, преждевременный разрыв плодного пузыря, послеродовый эндометрит. Случаев восходящего распространения трихомонад в полость амниона не описано.

При родах через естественные родовые пути трихомонады попадают в организм новорожденного контактным путем. Если у новорожденных на 1–7-й день после рождения в осадке мочи обнаруживают трихомонад, это является подтверждением интранатального заражения. Простейшие могут быть занесены втиранием в различные полости: их выявляли в гайморовых пазухах, лакунах глоточных миндалин, конъюнктиве глаз, наружном слуховом проходе, прямой кишке и легких новорожденных.

Терапия во время беременности проводится метронидазолом и местно клотримазолом, начиная со второго триместра, обязательна терапия партнера.

**Грибковые инфекции.** Кандидозные вагиниты — инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые условно-патогенными возбудителями — дрожжеподобными грибами рода *Candida*, стоят на втором месте по частоте встречаемости после бактериальных вагинозов. Установлено, что 75% от числа всех женщин имели, по крайней мере, один случай кандидозного вагинита, а 50% от общего числа женщин имели два и более случаев этого заболевания. Выделено около 10 видов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, способных явиться причиной заболевания человека. Наиболее актуальными являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*.

**Возбудитель** — дрожжеподобные грибы рода *Candida*, чаще *C. albicans*.

**Риск у беременной** — 30% беременных колонизированы *Candida*.

**Клиника у беременной** — кандидозный вульвовагинит, кандидоз полости рта, ЖКТ, кожи.

**Диагностика** — микроскопия, культуральный метод.

**Влияние на плод** — интранатальное контактное заражение, высокий риск колонизации полости рта, ЖКТ, у 90% инфицированных детей в течение 1-й недели жизни — кандидоз полости рта, «пеленочный дерматит».

**Профилактика** — санация беременной.

У женщин *C. albicans* в норме может присутствовать в составе микрофлоры кишечника, кожи, скапливаться под ногтями. Из влагалища *C. albicans* может высеваться в количествах, достигающих 104 КОЕ/г исследуемого материала, при этом не вызывая развития патологического процесса. Количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* может повышаться во время беременности. Это связывают с тем, что при физиологической супрессии клеточного иммунитета, происходящей у беременных женщин, и высоком уровне гликогена создаются благоприятные условия для роста и размножения дрожжеподобных грибов.

Выявлено, что *C. albicans* обладает способностью прикрепляться к вагинальным эпителиоцитам при помощи специальных поверхностных структур, а также вырабатывать глиотоксин, который способен нарушать жизнеспособность и функцию лейкоцитов.

Одним из важных факторов развития кандидозных вагинитов является дефицит лактобактерий, продуцирующих  $H_2O_2$ . Те беременные, родовые пути которых колонизированы лактобактериями, продуцирующими перекись водорода, устойчивы к развитию у них симптоматически проявляющихся кандидозных вагинитов.

Во время беременности, как правило, используют местную терапию, которая сводит к минимуму риск системных побочных эффектов и поражения плода.

**Урогенитальный микоплазмоз.** В настоящее время одним из наиболее дискуссионных вопросов в акушерстве является выяснение истинной этиологической роли генитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum*) в развитии патологии матери и плода.

*Возбудитель* — *Mycoplasma hominis*, *ureaplasma urealiticum*.

*Распространенность* — инфицированы 15–40% беременных.

*Пути передачи* — половой, вертикальный (преимущественно — интранатально).

*Клиника у беременной* — бессимптомное течение, цервицит, многоводие, преждевременные роды, хориоамнионит.

*Диагностика* — культуральный метод.

*Влияние на плод* — выявляются в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, возможная причина конъюнктивитов, врожденных пневмоний, респираторного дистресс-синдрома, хронических заболеваний легких, менингита и неонатального сепсиса.

*Профилактика* — санация беременной.

Интранатальное инфицирование урогенитальными микоплазмами еще не означает наличие специфической инфекции у ребенка. В случае колонизации доношенных новорожденных в дальнейшем происходит элиминация микоплазм без развития клинических проявлений инфекции.

Учитывая то, что микоплазмы являются комменсалами вагинального тракта у здоровых женщин, оценка уровня контаминации ими должна носить количественный характер. «Золотым стандартом» в лабораторной диагностике микоплазменной инфекции по-прежнему остается культуральный метод.

Вопрос о терапии микоплазменной инфекции до настоящего времени остается открытым. *Целесообразно ли проводить лечение, направленное против урогенитальных микоплазм во время беременности?* Сторонники абсолютной патогенности этих бактерий отвечают на данный вопрос утвердительно, в схемах терапии беременных предлагаются 7–10-дневные курсы макролидов.

**Урогенитальный хламидиоз.** К возбудителям урогенитальных инфекций, значимых для плода, относят *Chlamydia trachomatis*.

*Возбудитель* — *Chlamydia trachomatis*.

*Распространенность* — инфицированы 7% беременных.

*Путь передачи* — половой, вертикальный (антенатально, интранатально).

*Клиника у беременной* — бессимптомное течение, цервицит (до 80%), преждевременные роды (риск увеличен в 1,5 раза), многоводие, хориоамнионит.

*Диагностика* — культура, ПЦР, серология.

*Влияние на плод* — вертикальная передача — до 70%, конъюнктивит — 20–50%, пневмония — 10–20%.

*Профилактика* — санация беременной.

Инфицирование ребенка происходит преимущественно интранатально, контактным путем или при аспирации содержимого родовых путей, хотя возможно заражение и в антенатальном периоде. В 20–50% случаев у новорожденных от инфицированных хламидиями матерей в течение первых двух недель жизни развивается конъюнктивит, а в 10–20% случаев на первом–третьем месяце жизни — хламидийная пневмония, характеризующаяся торпидным течением, реже наблюдаются назофарингит и вульвовагинит. Полагают, что хламидийная пневмония достаточно часто приводит к хроническим заболеваниям дыхательной системы у новорожденных.

Учитывая высокую частоту урогенитального хламидиоза среди беременных и его роль в развитии осложнений у матери и плода, целесообразность антибактериальной терапии хламидийной инфекции в настоящее время не вызывает сомнений. Чаще всего для лечения беременных используют макролиды. Одновременно с лечением беременной женщины проводится терапия полового партнера, обычно антибиотиками тетрациклинового или фторхинолонового ряда.

**Токсоплазмоз.** Среди простейших, вызывающих внутриутробные инфекции, на первом месте по значимости стоит токсоплазмоз.

*Возбудитель* — *Toxoplasma gondii*.

*Риск у беременных* — 20–40% беременных серонегативны, 1% инфицируется во время беременности.

*Путь передачи* — алиментарный (тканевые цисты, ооцисты), вертикальный, через поврежденную кожу, при гемотрансфузии, трансплантации.

*Клиника у беременной* — гриппоподобные симптомы, латентное течение.

*Диагностика* — серология, ПЦР.

*Влияние на плод* — гибель плода, преждевременные роды, риск инфицирования в I триместре — 25%, тяжелые формы (гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, хориоретинит) — у 75%, риск инфицирования в III триместре — 65%, бессимптомное течение у 90% новорожденных.

*Профилактика* — соблюдение гигиенических норм серонегативными беременными, своевременное выявление и лечение первичной инфекции у беременной.

*Лечение* — проведение курсов антифолатов и спирамицина снижает риск врожденного токсоплазмоза на 60%.

Для решения вопросов о профилактике и лечении токсоплазмоза плода необходима своевременная диагностика первичного инфицирования беременной, что возможно на основании результатов повторных серологических исследований, проведенных в определенные сроки беременности.

Риск врожденного токсоплазмоза и его тяжесть зависят от срока заражения беременной: чем раньше произошло заражение, тем ниже риск заболевания и больше выраженность проявлений.

Абсолютное показание к проведению пренатальной диагностики токсоплазмоза — острая токсоплазменная инфекция у беременной и наличие эхографических признаков, позволяющих предположить поражение плода. Относительные показания — при острой токсоплазменной инфекции у беременной и «нормальных» данных УЗИ плода. При проведении пренатальной диагностики следует учитывать, что с момента инфицирования до момента исследования должно пройти не менее 4 нед.

(для уменьшения количества ложноотрицательных результатов, амниоцентез проводят не ранее 16 нед. беременности, нельзя до исследования проводить сочетанную терапию пириметамином и сульфадиазином (для уменьшения количества ложноотрицательных результатов). При выявлении фетальной инфекции и эхографических признаков повреждения плода показано прерывание беременности. При отсутствии признаков ВУИ необходимо проводить антенатальную и постнатальную сочетанную терапию.

Ниже приводится *терапия острого токсоплазма во время беременности*:

- с момента постановки диагноза и до 15 нед. спирамицин 3 г в сутки;
- с 16 до 36 нед. — 4-недельная комбинированная терапия под защитой фолиниевой кислоты: сульфадиазин 4 г (по 1 г 4 раза в день), пириметамин — 1-й день: 50 мг, затем 25 мг в день, чередуя ее с 4-недельными курсами терапии спирамицином;
- с 36 нед. и до конца беременности из-за опасности гемолиза у новорожденного сульфадиазин заменяют спирамицином.

#### 2.3.5.4. Профилактика и ведение беременных при внутриутробной инфекции

Профилактика внутриутробной инфекции заключается в предотвращении внутриутробного инфицирования.

К профилактическим мероприятиям относятся следующие:

- предгравидарная подготовка;
- ограничение сексуальной активности во время беременности;
- соблюдение личной гигиены;
- ограничение контакта с животными;
- проведение курсов профилактики ФПН;
- своевременное и адекватное лечение инфекционных заболеваний беременной с соответствующим контролем эффективности проведенной терапии.

Всем женщинам, планирующим беременность, рекомендуется обследование на наличие перинатально значимых инфекций:

мазок на флору, ПЦР-диагностика на хламидии, микоплазму, уреоплазму, ВПГ, ЦМВ, серологическое обследование на ВИЧ, HBsAg, HCV, IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, токсоплазме. Также необходимо проведение вакцинации до наступления планируемой беременности (BB3-вакцина для не болевших ветряной оспой, вакцина от гепатита В, вакцина от краснухи для не болевших этими заболеваниями, вакцина от кори и паротита для не болевших этими заболеваниями, вакцина от гриппа в осенне-зимний период, вакцина от полиомиелита при поездках в эндемичные зоны в случае, если последняя вакцинация проводилась более 10 лет назад; вакцина против ВПГ при наличии тяжелых форм генитального герпеса.

Во II триместре беременности, а также и в более поздние сроки, признаками проникновения инфекции к плоду являются:

- фетоплацентарная недостаточность;
- задержка внутриутробного плода;
- угроза прерывания беременности.

При ультразвуковом исследовании могут быть обнаружены следующие эхографические признаки:

- ЗВУР плода;
- многоводие или маловодие;
- взвесь в водах;
- неиммунная водянка плода;
- кальцификаты в мозге, печени, легких и других органах плода;
- расширение петель кишечника;
- увеличение толщины плаценты;
- несвоевременное созревание плаценты.

Если при исследовании материала содержимого влагалища обнаруживаются признаки бактериального вагиноза или трихомоноза, то целесообразно назначить клиндамицин 2% (вагинальный крем) по 5,0 г 3–7 дней или тержинан по 1 вагинальной таблетке 10 дней или клотримазол по 1 вагинальной таблетке 10 дней. Возможно также назначение внутрь клиндамицина по 300 мг 2 раза — 7 дней или орнидазола по 500 мг 2 раза — 5 дней, или метронидазола по 500 мг 2 раза — 7 дней.

При обнаружении кандидоза назначают натамицин по 1 вагинальной свече и внутрь по 1 таблетке 4 раза в день — 6 дней.

Возможно также применение эконазола по 1 вагинальной свече 150 мг — 6 дней или тержинана по 1 вагинальной таблетке 10 дней, или итроконазола по 1 вагинальному шарiku 600 мг однократно.

После окончания применения указанных препаратов при бактериальном вагинозе, трихомонозе или кандидозе через 7–10 дней следует провести исследование мазка на флору. Для восстановления микрофлоры влагалища необходимо применение эубиотиков.

В случае острой герпес-вирусной (ВПГ-инфекции, ЦМВ-инфекции, ветряной оспы) возможно применение ацикловира, введение препаратов иммуноглобулина, с 20 нед. применяются свечи виферон-1, с 28 недель — свечи КИП-ферон. В случае активации генитального герпеса за 2–3 нед. до предполагаемых родов проводят супрессивную терапию ацикловиром, накануне родов необходим мазок на ВПГ методом ПЦР из цервикального канала для решения вопроса о методе родоразрешения.

В случае обнаружения урогенитального хламидиоза, микоплазмоза — терапия макролидами, при обнаружении кандидоза или бактериального вагиноза — коррекция микробиоценоза.

При заболевании острым токсоплазмозом — курсы соответствующей терапии, вплоть до родоразрешения.

Начиная с 14–16 нед., следует проводить курсы профилактики фетоплацентарной недостаточности.

При некоторых инфекционных болезнях возникает вопрос о необходимости прерывания беременности в связи с высоким риском рождения больного ребенка.

*К абсолютным показаниям для прерывания беременности при подтвержденном инфицировании беременной относятся:*

- краснуха до 16 нед. беременности;
- развитие у беременной тяжелых форм хронического активного гепатита или цирроза печени при гепатитах В и С;
- развитие тяжелых отечных форм гемолитической болезни плода при парвовирусной В19-инфекции;
- развитие у беременной тяжелых форм ВВЗ-пневмонии.

*К относительным показаниям для прерывания беременности относят:*



- первичный генитальный герпес;
- первичную ЦМВ-инфекцию;
- острый токсоплазмоз на ранних сроках беременности;
- ВИЧ-инфекцию;
- ветряную оспу в первые 20 недель беременности.

### 2.3.6. Основные положения по ведению беременных во II триместре

Осмотр беременных во II триместре проводят каждые 2 недели.

При объективном исследовании пальпаторно оценивают состояние тонуса матки. Измеряют высоту стояния дна матки и окружность живота, сопоставляя их с массой тела и ростом беременной, а также уточненным сроком беременности. Такие измерения являются важными и в то же время наиболее простыми манипуляциями для диагностики ЗВУР плода, и аномального количества околоплодных вод.

Кроме физикального обследования, с 20 нед. гестации проводят функциональные нагрузки для раннего выявления асимметрии и артериальной гипертензии. Проверяют, нет ли явных или скрытых отеков, осуществляют бимануальное влагалищное исследование, определяют длину шейки матки. Осматривают шейку в зеркалах.

Пациентку также консультирует терапевт и по показаниям — генетик.

Повторяют лабораторные исследования:

- общий анализ крови;
- исследование крови на сифилис; определение HBs-антигена (гепатит В); определение антител к HCV-антигену (гепатит С);
- биохимический анализ крови — определение в сыворотке крови: билирубина (общий и прямой), белка, глюкозы, мочевины, креатинина, активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы;
- по показаниям — гемостазиограмма (тромбоэластограмма, определение уровня фибриногена, агрегация тромбоцитов, определение растворимых комплексов фибриномономеров и продуктов деградации фибриногена);

- по показаниям — определение волчаночного антикоагулянта; определение спектра антител к фосфолипидам; определение маркеров антифосфолипидного синдрома ( $\beta_2$ -гликопротеин, к аннексину V, к протромбину);
- по показаниям — исследование на наличие наследственной тромбофилии (дефицит антитромбина III, APC-резистентность и мутация FV-Leiden, дефицит протеинов C и S, мутация гена протромбина G20202A, мутация гена MTHFR C667T и др.);
- по показаниям — исследование уровня гомоцистеина в сыворотке крови;
- по показаниям — исследование на наличие аутоантител к ХГ (анти-ХГ-антитела);
- клинический анализ мочи (при каждом посещении врача);
- по показаниям — определение уровня 17-КС в суточной моче;
- по показаниям — определение уровня тиреоидного гормона в сыворотке крови;
- по показаниям — определение уровня свободного тироксина в сыворотке крови;
- исследование мазка методом ПЦР на уреаплазму, микоплазму, хламидии, ЦМВ, ВПГ, ВПЧ;
- определение в сыворотке крови антител к ЦМВ и ВПГ 1-го и 2-го типа, к токсоплазмозу и краснухе.

Во II триместре беременности у женщин группы высокого риска для пренатального скрининга хромосомных aberrаций у плода в материнской сыворотке определяют уровень четырех маркеров: АФП, неконъюгированного (свободного) эстриола, ингибина-А и хорионического гонадотропина (общий ХГ). Тест выполняют между 14-й и 18-й неделей беременности.

При наличии у плода синдрома Дауна в крови женщин во II триместре беременности средний уровень АФП и неконъюгированного эстриола понижен, а средний уровень ХГ и ингибина-А в среднем в 2 раза выше значений этих маркеров при здоровом плоде в соответствующий срок беременности.

В качестве скринингового теста для выявления дефекта нервной трубки уровень АФП в сыворотке крови определяют в

### 2.3. Осложнения II триместра беременности

---

16–19 нед. беременности, что позволяет обнаружить более 70% подобных нарушений. Целесообразнее проводить тест на АФП с УЗИ, что повышает вероятность обнаружения дефекта нервной трубки до 90%.

Чрезмерное повышение уровней АФП и ХГ в сыворотке крови, зафиксированное во II триместре беременности, увеличивает риск возможных осложнений в ходе III триместра: возникновение гестоза, задержка развития плода, отслойка плаценты и преждевременные роды.

Увеличение содержания ХГ в сыворотке крови во II триместре беременности сопряжено с высоким риском развития гестоза и смерти плода, отслойки плаценты.

Неотъемлемым компонентом комплексной диагностики во II триместре беременности является ультразвуковое исследование, задачами которого в этот период являются:

- подтверждение развивающейся беременности;
- оценка соответствия размеров плода предполагаемому сроку беременности и выявление задержки развития плода;
- обнаружение пороков развития плода, при необходимости инвазивная диагностика;
- оценка количества околоплодных вод;
- плацентография;
- обнаружение признаков угрозы прерывания беременности и ИЦН;
- изучение состояния матки и ее придатков;
- доплеровское исследование для оценки МПК и ФПК, внутриплацентарного и плодового кровотока.

По показаниям во II триместре выполняют также и инвазивную диагностику: амниоцентез, трансабдоминальную аспирацию ворсин плаценты и трансабдоминальный кордоцентез (пункция сосудов пуповины).

# 3

## ТРЕТИЙ ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ (ПОЗДНИЙ ПЛОДОВЫЙ ПЕРИОД)

### 3.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Завершающая треть беременности характеризуется дальнейшим ростом плода, интенсивным созреванием его органов и систем, функциональным становлением единой регуляторной системы, которая позволяет плоду приспосабливаться к неблагоприятным факторам и компенсировать возникшие нарушения.

Регуляторная система представляет собой прежде всего нервную систему и высшие структуры головного мозга, без которых новорожденный жить не может, эндокринные органы (гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа и корковое вещество надпочечников), а также иммунную систему. На клетках нервной, эндокринной и иммунной систем имеются сходные рецепторы к биологически активным веществам и гормонам, что обеспечивает нейроиммунное взаимодействие физиологических, адаптационных и компенсаторных механизмов развивающегося и растущего плода.

Установлено, что иммунокомпетентные клетки плода (и новорожденного) способны продуцировать кортикотропин, эндорфин, энкефалин. Доказана также возможность действия медиаторов иммунитета — интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли на нейроглиальные клетки и нейроны. В свою очередь, нейроны мозга плода способны продуцировать интерлейкины. Лимфоциты плода имеют на своей мембране рецепторы к инсулину, тироксину, соматотропину. Последний способен модулировать функцию Т- и В-лимфоцитов.

В III триместре беременности врожденные пороки развития возникают редко из-за повышения устойчивости организма плода к воздействию повреждающих факторов. При возникновении инфекционного процесса в позднем фетальном периоде преобладают генерализованные формы и наличие множественных очагов воспаления. При воздействии инфекционного фактора или гипоксии происходит отставание морфологического и функционального созревания органов. Например, сохраняется значительное количество эмбриональных клубочков в корковом веществе почек, разрастание соединительной ткани в легких, разрастание эластической и фиброзной ткани в сердце плода. При доношенной беременности у новорожденного выявляют признаки незрелости.

В III триместре беременности происходит подготовка плода и матери к процессу рождения.

Основными характерными особенностями позднего плодового периода являются:

- возрастающее воздействие плода на организм матери;
- максимальное истончение и повышение проницаемости плацентарного барьера, сближающие материнский и плодовый кровотоки;
- интенсивный рост плода, созревание его отдельных органов и систем, что необходимо для подготовки к жизни вне организма матери;
- усложнение гистоархитектоники мозга, трехмерное направление сосудов, обеспечивающее перераспределение кровотока в процессе родов;
- активизация функции коркового вещества надпочечников и щитовидной железы, совпадающие с формированием сосудистой системы в гипоталамусе и гипофизе;
- усиление кровоснабжения матки, которая во время беременности приравнивается к жизненно важным органам (сердце, печень, надпочечники);
- максимальное растяжение матки, которое начинается с 30 нед. и завершается в 36 нед. беременности;
- сбалансированное структурно-функциональное созревание органов плода, которые необходимы для жизнеобеспечения при рождении: дифференцировка альвеолярных

клеток II типа и синтез сурфактанта в легких плода, а также продукция ферментных систем печени и рост микроворсин кишечника, обеспечивающих переход на другой тип питания.

От срока беременности и степени морфофункционального развития плода прежде всего зависит его выживаемость в случае преждевременных родов. Выживаемость родившихся плодов в 22 нед. (масса 500 г) практически менее 1%, в 24 нед. она составляет до 30%, а в 28 нед. уже 80%. При этом риск инвалидизации наиболее высок (около 40%) при родах в 24 нед. и снижается до 10% к 27 нед. Таким образом, период между 24-й и 27-й неделей является критическим по отношению к родам, выживаемости и инвалидизации новорожденных.

У плода к 28 нед. внутриутробного онтогенеза практически сформированы и активно функционируют все органы и системы регуляции, но они еще плохо адаптированы к более низкой, чем в матке, температуре, внешнему дыханию, другому типу питания.

Основной физиологической особенностью плаценты в III триместре беременности является физиологическая редукция, которая начинается с 37 нед., когда плод практически готов к внеутробной жизни:

- возможна саморегуляция жизненно важных функций;
- самостоятельное дыхание;
- переход на другой тип питания (грудное или искусственное).

Постепенно (особенно к концу внутриутробного развития) в плаценте появляются атрофические, склеротические и дистрофические процессы, сходные с изменениями, возникающими при физиологическом старении плаценты.

К концу беременности плацентарно-плодовый коэффициент, отражающий отношение массы плаценты к единице массы плода, снижается более чем в 70 раз — с 9,3 на 8-й неделе до 0,13 на 40-й неделе.

### **3.2. РОСТ И РАЗВИТИЕ ПЛОДА В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

К началу III триместра беременности (28 нед.) масса тела плода в среднем составляет 1100 г (варианты 1000–1200 г), а его дли-

на — 35 см. В 34 нед. — 2200 г, длина 40–42 см, в 40 нед. — 3300 г, длина — 52 см.

Таким образом, масса тела плода удваивается каждые 6 нед., а длина плода за этот срок увеличивается на 10 см. При нормальном течении беременности рост плода происходит весьма равномерно. В среднем его масса тела возрастает на 25 г в день, а в неделю на 175–200 г.

Каждый плод имеет свой собственный потенциал роста, который зависит от ряда факторов:

- генетические факторы своей матери (расовая принадлежность, возраст, масса тела и рост), факторы отца влияют в значительно меньшей степени, чем материнские;
- качество питания беременной женщины;
- паритет родов (при повторных родах плод крупнее);
- состояние здоровья матери и наличие у нее заболеваний, наибольшее значение имеют заболевания, влияющие на состояние МПК и содержание в крови матери глюкозы, белков, триглицеридов и аминокислот (сердечно-сосудистые, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, другие эндокринные расстройства);
- наличие у матери вредных привычек (курение);
- осложнение беременности (гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность).

Для нормального роста плода необходим ряд гормонов, которые оказывают влияние на интенсивность обмена веществ, рост тканей, созревание отдельных органов. Так, инсулиноподобные факторы роста, а также инсулин, тироксин, кортизол координируют интенсивность и последовательность роста в поздние сроки внутриутробного развития.

Гипоинсулинемия у плода (сахарный диабет у матери) приводит к развитию крупного плода и избыточному отложению жира в подкожной жировой клетчатке. Высокий уровень инсулина замедляет рост плода.

Дефицит тиреоидных гормонов задерживает созревание скелета и головного мозга, нарушает образование сурфактанта в легких плода.

Необходимым гормоном для структурно-функционального развития легких, печени, кишечника является кортизол, кото-

рый увеличивает эластичность легких и образование сурфактанта, стимулирует отложение гликогена и высвобождение глюкозы, увеличивает синтез пищеварительных ферментов в кишечнике плода.

### **3.2.1. Надпочечники плода**

В III триместре беременности интенсивно растут эндокринные органы плода, которые обеспечивают его адаптационные реакции. Увеличиваются размеры коркового вещества фетальных надпочечников, которые почти достигают размеров почки плода. Такая гиперплазия клеток надпочечников необходима для интенсивного синтеза глюкокортикостероидов, которые потребляются в процессе родового акта. После родов корковое вещество надпочечников новорожденного представлено тонким листочком, что доказывает сильную стрессовую реакцию плода в ответ на многочасовые сокращения матки, прохождение через узкое замкнутое кольцо таза и родовые пути матери. Осложненное течение родов (затяжное течение, родостимуляция, оперативное родоразрешение) еще в большей степени, чем при физиологических родах, оказывает влияние на исчезновение фетальной зоны коркового вещества надпочечников.

Иными словами, подготовка к родовому акту, сам процесс рождения плода, первые дни пребывания в новой среде (внешней) являются для новорожденного мощным стрессовым раздражителем, требующим избыточного напряжения сил организма, иногда превышающих возможности плода.

Известно, что в реакции на любой стрессовый раздражитель существенное значение имеет корковое вещество надпочечников и выделение в кровь дополнительного количества глюкокортикоидных гормонов. Таким образом, пренатальный, интранатальный и ранний постнатальный периоды требуют большего, нежели в другие интервалы времени, количества глюкокортикоидов — антистрессовых гормонов.

До определенных пределов энергия потребления плода обеспечивается внутриклеточным напряжением секреторной активности клеток, но для процесса рождения и в период адаптации к новым условиям существования этого недостаточно. Сам акт ро-



дов (сдавливание головы и внутренних органов, гипоксия, изменение температуры тела при рождении, переход на самостоятельное дыхание и т.д.) требует определенного запаса энергии. Около 80% клеточного состава коркового вещества фетальных надпочечников погибает в процессе родов и в первые 5 дней раннего неонатального периода (процесс «физиологической резорбции» фетальных надпочечников). Особенно выраженная гибель клеток фетальных надпочечников имеет место при родоразрешении у женщин с узким тазом, аномальной родовой деятельностью, наложении акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода, а также при насильственных поворотах и извлечениях. Многие родоразрешающие операции в настоящее время применяются исключительно редко или вовсе оставлены из-за их отрицательного воздействия на плод и новорожденного.

Основная зона коркового вещества надпочечников в процессе физиологической резорбции практически не претерпевает изменений. При трудных родах и она вовлекается в процесс некроза и гибели части клеток, что является одним из важных факторов тяжелого состояния новорожденного. Чаще всего это имеет место при оценке новорожденного в 1–3 балла.

После родов у новорожденного происходит морфологическая перестройка зональной структуры основной части надпочечников. Постепенно масса клеток нарастает, активно развивается соединительная ткань, которая ведет к утолщению капсулы и формированию стромы железы.

Что касается стромы мозгового вещества надпочечников плода, то они вырабатывают ряд биологически активных веществ, объединяемых в понятие «катехоламины» (адреналин, норадреналин, дофамин), которые одновременно являются медиаторами симпатической части вегетативной нервной системы и участвуют в сократительной активности матки. Под действием ферментов биосинтеза стероидов, находящихся в надпочечниках плода, образуется большое количество ДГЭА и ДГЭА-С, которые являются предшественниками эстрогенов, вырабатываемых плацентой. После рождения ребенка в первые 3 года жизни в основной зоне коркового вещества надпочечников образуются три зоны: клубочковая, пучковая, сетчатая. В наружной клубочковой зоне отсутствует фермент 17-гидроксилаза, необходимый

для образования кортизола и андрогенов. Эта зона является основным местом синтеза альдостерона. Пучковая и сетчатая зоны не имеют фермента 18-гидроксилазы, необходимого для синтеза альдостерона, но содержат ферментные системы для выработки кортизола и андрогенов.

Первичная недостаточность надпочечников у плода может возникнуть при длительном назначении беременной женщине экзогенных глюкокортикостероидов или при избыточной продукции эндогенного кортизола. Порог определен, но известно, что высокие дозы, вводимые в течение относительно короткого времени (дни, недели) и низкие дозы, применяемые в течение длительного времени (месяцы), могут привести к функциональной атрофии коркового вещества надпочечников у ребенка.

Сочетание недостаточности коры надпочечников и избыточной продукции стероидных гормонов может привести к развитию синдрома врожденной гиперплазии надпочечников. Отсутствие любого из ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов, нарушает синтез молекул-предшественников в участках ферментного блока.

### **3.2.2. Щитовидная железа плода**

Большинство метаболических процессов в организме регулируются гормонами щитовидной железы. Щитовидная железа у плода является самым большим эндокринным органом. В эмбриогенезе щитовидная железа формируется из глоточной эндодермы, далее она спускается из глотки через щитовидно-глоточный проток и располагается в нижней трети передней поверхности шеи. Четыре парашитовидные железы располагаются непосредственно за щитовидной железой.

Секреция гормонов щитовидной железой регулируется гормоном передней доли гипофиза — соматотропным гормоном (СТГ). Под действием этого гормона происходит рост щитовидной железы и увеличивается ее васкуляризация. В состав СТГ и других белковых гормонов (ЛГ, ФСГ, ХГ) входит одна и та же  $\alpha$ -субъединица. Секреция СТГ стимулируется тиреотропин-рилизинг-гормоном гипоталамуса, попадающим в переднюю долю гипофиза через воротную систему.

Во второй половине внутриутробного развития функциональная активность у человеческого плода увеличивается. В ходе приспособительных реакций организма под влиянием функционального напряжения структура щитовидной железы изменяется. Морфологическим признаком функционального напряжения щитовидной железы является десквамация эпителия (гибель многих фолликулов и наличие коллоида). Паренхима железы состоит как бы из хаотического скопления эпителиальных тяжей, окруженных соединительнотканной стромой и кровеносными сосудами (проявление гиперактивности).

При отсутствии чрезмерного функционального напряжения во время беременности и в родах строение щитовидной железы обычной структуры. К моменту родов щитовидная железа плода вполне дифференцирована и зрелая. Все эти особенности следует учитывать при интерпретации патоморфологического исследования умершего плода и новорожденного.

В последние годы открыты молекулярные механизмы внутриядерного действия тиреоидных гормонов. Щитовидная железа осуществляет не только рост, развитие и обмен веществ в целом, а также обеспечивает рост и морфологическую дифференцировку нейронов мозга, но и обладает действием на уровне генома. Трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) проникают внутрь ядра клетки, связываются с ядерными рецепторами, участками ДНК и активируют синтез специфических белков, генную экспрессию, внутриклеточный уровень некоторых ионов, скорость транспорта глюкозы.

Тиреоидные гормоны повышают противовирусную активность  $\gamma$ -интерферона, изменяют количество адренергических рецепторов, активность цитохром-С-оксидазы, повышают сократительную активность сердца и уровень кальция в эритроцитах.

Под влиянием гормонов щитовидной железы происходит взаимодействие глиальных клеток с ламинином внеклеточного матрикса в развивающемся мозге плода. Ламинин (основной компонент матрикса) связывается с астроцитами при помощи интегринов. По-видимому, таким путем тиреоидные гормоны влияют на процессы миграции, дифференцировки нейронов и формирование синаптических связей при формировании новой коры.

Тиреоидные гормоны влияют на транспортные функции плазматической мембраны нейронов, проникновение глюкозы в клетку, активность кальциевого насоса, тем самым сохраняется внутриклеточная концентрация кальция в эритроцитах, стимулируется внутриклеточное дыхание (дыхание митохондрий). Таким образом, щитовидная железа оказывает мощное влияние на мозг плода.

При врожденном гипотиреозе происходят глубокие нарушения в развивающемся мозге плода. В период быстрого роста и активного нейрогенеза (24–37 нед. беременности) мозг оказывается особенно чувствительным к дефициту Т4 и питательных веществ. Задерживается созревание мозга, что может вызвать необратимую психическую отсталость у ребенка. Из-за отсутствия у новорожденных и младенцев характерных клинических признаков гипотиреоза необходимо внедрение скринингового исследования. Для этого используют определение уровня Т4, который является первичным маркером функциональной активности щитовидной железы. Если концентрация Т4 у новорожденных оказывается ниже границ колебаний, установленных для здоровых новорожденных, следует определить уровень ТТГ. В большинстве европейских программ используют обратный подход. Первичным маркером служит ТТГ, а концентрацию Т4 определяют только в тех пробах, в которых находят повышенное содержание ТТГ.

Тиреотропный гормон следует определять у новорожденных с низкой массой тела (1500 г и ниже), перинатальным дистрессом, гипоталамическими и гипофизарными нарушениями, при длительном применении матерью новорожденного глюкокортикоидов.

Причины гипотиреоза у новорожденных остаются недостаточно изученными. Но особое внимание следует уделять новорожденным с аплазией и гипоплазией щитовидной железы, наличием аутоиммунных заболеваний, при гипотиреозе у матери. При рано начатом лечении коэффициент интеллектуальности у детей с врожденным гипотиреозом не отличается от таковых у здоровых детей. Коэффициент интеллектуальной активности может быть сниженным. Ребенок плохо учится в школе, плохо усваивает обычную школьную программу, хотя в обычной жизни серьезных

нарушений не отмечается. Очень низкий коэффициент интеллектуальности сопровождается неспособностью к обучению.

Таким образом, недиагностированный гипотиреоз у новорожденного ребенка может лежать в основе глубоких нарушений его психического развития. Но чаще всего эти признаки выражены слабо либо совсем не выражены.

Эндокринные железы плода в последнюю треть беременности уже сформированы, проявляют высокую функциональную активность и разнообразие приспособительных реакций.

Выраженность этих реакций зависит главным образом от интенсивности и длительности патогенного воздействия. Однотипные изменения наблюдаются как у плодов в 28–32 нед., так и в 37–40 нед. гестации, но у первых быстрее и чаще наступает истощение функции и морфологические признаки декомпенсации.

При острой (кратковременной) гипоксии имеет место повышение функциональной активности в гипоталамусе и аденогипофизе: определяются глыбки РНК и частичная редукция секреторных гранул, местами — дегрануляция хромофильных аденоцитов, снижение количества базофильных гранулоцитов до 3% (в норме у новорожденных 12%), ацидофильных гранулоцитов до 25% (в норме 50%). Масса щитовидной железы уменьшается до нижней границы нормы. Происходит вакуолизация коллоида или полная его резорбция. Коллоид выходит в строму и появляется в лимфатических щелях. Подобный «коллоидный отек» щитовидной железы плода в ответ на острый стресс характерен только для фетального периода и расценивается как своеобразный способ секреции через лимфатическую систему. Масса надпочечников снижается на 20–25%. Резко уменьшается количество липидов и аскорбиновой кислоты, возрастает ферментативная активность клеток. В островках поджелудочной железы происходит дегрануляция клеток.

При повышенном функциональном напряжении эндокринных органов плода (длительная фетоплацентарная недостаточность) возникают патологические процессы: гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток, морфологическая перестройка эндокринных желез. В гипоталамусе увеличиваются размеры клеток и их ядер, расширена эндоплазматическая сеть, увели-

чено количество митохондрий, уменьшено-секреторных гранул. В аденогипофизе происходят серьезные морфологические перестройки. Появляется скопление клеток в виде тяжелой, аденоматозных структур. Масса щитовидной железы достигает верхней границы нормы или даже превышает ее. Фолликулы выстланы высоким призматическим эпителием. Коллоида в просвете нет. Активность ферментов высокая. Ядра крупные. Все это указывает на повышенную функциональную активность клеток, внутрифолликулярную пролиферацию эпителия. Возрастает масса надпочечников плода, а также аденоматозная гиперплазия коркового вещества. Количество липидов повышено, накапливается аскорбиновая кислота и РНК. Образуются гигантские клетки, отражающие интенсивную и длительную стимуляцию надпочечников.

При хронической фетоплацентарной недостаточности (симметричная форма ЗВУР плода, отечная форма гемолитической болезни, диабетическая фетопатия, длительно текущий гестоз) возникают состояние функционального истощения, декомпенсация эндокринных органов плода, дистрофия и деструкция секреторных клеток.

Эти процессы являются не столько следствием нарушения обмена веществ, сколько проявлением перехода организма к аварийной секреции из-за гиперстимуляции со стороны регулирующих систем. В гипоталамусе уменьшается число нейронов. Отмечен хроматолитический цитоплазматический склероз, скудное количество секрета. Большинство нейронов находится в состоянии лизиса. Масса щитовидной железы увеличена, характерны фиброз стромы, отложение солей кальция, атрофия фолликулов, отсутствие активности ферментов. Масса надпочечников также увеличена на 40–70%. Клетки бедны липидами, РНК не выявляются, активность ферментов резко снижена. Отмечаются участки некроза. Сосуды расширены, строма отечна, множество кровоизлияний. В самых тяжелых случаях имеются массивные кровоизлияния (геморрагический некроз), а также разрыв капсулы надпочечников.

Таким образом, морфологические изменения в организме плода (новорожденного) отражают длительность и тяжесть протекающего внутриутробно патологического процесса.

### 3.2.3. Мозг плода

В III триместре беременности происходит дальнейшее формирование головного мозга плода, процессы созревания и дифференцировки нейронов.

Процессы созревания нейронов и миелинизации нервных волокон происходят в тех отделах, которые необходимы новорожденному в первую очередь. Созревание структур мозга начинается от мозгового ствола к среднему мозгу и далее к полушариям большого мозга. К 37 нед. внутриутробного развития миелинизация полностью завершена в спинном мозге, мозговом стволе и среднем мозге.

Разные типы нейронов отличаются друг от друга специализацией и продуцируют макромолекулы (нейроспецифические белки), назначение которых заключается в установлении контактов конкретного нейрона с другими нейронами и передаче информации. Формируется сложная и многофункциональная ЦНС, позволяющая ребенку сразу после рождения ощущать тактильные прикосновения, тепло и холод, запах, вкус, свет, звук, а также адаптироваться к совершенно иному типу питания.

На полушариях большого мозга появляется все больше извилин и борозд. Недифференцированные нейроны превращаются в более зрелые. Усложняется структурная организация цитоплазмы, увеличивается количество внутриклеточных органелл, повышается синтез нейроспецифических белков мозга, которые являются сильными антигенами.

При повышении проницаемости ГЭБ плода, нейроспецифические белки мозга плода могут проникнуть через плацентарный барьер в материнский кровоток. В связи с тем что не существует толерантности к мозговым белкам, у матери возникают иммунологические реакции образования антиген — антитело, активизация белков комплемента и фиксация иммунных комплексов на эндотелии артериол и капилляров, а также на мембранах тромбоцитов и эритроцитов, что вызывает острый эндотелиоз. С этими процессами связано развитие такого тяжелого осложнения беременности, каким является гестоз.

Образование синаптических контактов приводит к усложнению морфологической дифференцировки коры большого

мозга. Отмечается прогрессивное разрежение глубоких слоев, четко отграничиваются слои и цитоархитектонические поля в коре большого мозга. Происходит яркая гетерохромия развития отдельных цитоархитектонических полей, что проявляется различными темпами стратификации, обособления отдельных слоев и неравномерным увеличением ширины поперечника коры.

У плода в 18 нед. масса мозга равна 67 г, в 24 нед. — 127 г, в 32 нед. — 170 г. В дальнейшем продолжается более быстрое развитие мозга плода, и в 40 нед. масса его мозга составляет 382 г.

Увеличивается также и поверхность коры большого мозга: поверхность верхней теменной коры с 24 нед. гестации до момента рождения увеличивается в 3 раза, поверхность затылочной коры за этот срок возрастает в 6 раз. Такая же закономерность отмечается и в отношении площади коры лимбической области и гиппокампа.

Интегративные функции коры большого мозга обеспечивают участие ЦНС плода в адаптационно-приспособительных реакциях и обеспечивают динамическое взаимодействие различных корковых и подкорково-стволовых систем плода.

Здоровый доношенный плод, развившийся из зиготы с хорошей генетической программой своих родителей, может без существенных потерь перенести непродолжительную (не более 5 мин) асфиксию, извлечение из родовых путей матери с помощью акушерских щипцов, а также родостимуляцию.

Запоздалое (нарушенное) развитие мозга в III триместре беременности может резко ослабить защитно-приспособительные возможности плода, его антистрессовую устойчивость к осложненному акту родов, что в дальнейшем может привести к умственной отсталости ребенка или к возникновению таких состояний, когда мозг плода не способен перенести повышенные нагрузки.

В III триместре внутриутробного развития плода у него увеличиваются размеры поверхности коры височной доли, где находятся зрительные и слуховые анализаторы. Сразу после рождения эти анализаторы позволяют новорожденному воспринимать зрительные и звуковые сигналы. Многие структуры мозга задолго до рождения уже подготовлены к деятельности. Раньше считали, что новорожденный ребенок не способен ощущать вкус, запах, а



зрительные и слуховые возможности у него очень слабые. В настоящее время не возникают сомнения относительно того, что новорожденный четко дифференцирует вкусовые ощущения и имеет те или иные пристрастия.

Нейрофизиологи обнаружили, что у доношенного новорожденного ребенка имеются реакции, направленные на стабилизацию температуры тела, стимуляцию приятных ощущений и уклонение от опасности. Но, главное, новорожденный обладает свойством познания, запоминания. Поэтому тактильный контакт с матерью, ласка, хороший уход способствуют ускоренному созреванию высших структур мозга. Возможность новорожденного дышать самостоятельно, адаптироваться сразу после рождения к другому типу питания обеспечивается еще во внутриутробном развитии плода.

Следует подчеркнуть, что новорожденный сам еще ничего не умеет, но его мозг готов воспринимать многое, с чем он сталкивается в первые годы жизни. Если период обучения в детском возрасте пропущен, ребенок восстановить его не сможет.

Несмотря на относительно большую массу головного мозга к сроку родов он сохраняет морфологическую и функциональную незрелость. Наиболее незрелой является кора полушарий большого мозга. И в этой незрелости ЦНС заложена глубокая биологическая целесообразность наименьшего возможного повреждения в процессе сотен циклов маточных сокращений в родах, когда плод подвергается механическому воздействию, и в период его прохождения через узкие родовые пути матери, в том числе через замкнутое костное кольцо малого таза.

В онтогенезе опережающими темпами происходят формирование и миелинизация филогенетически более старых путей спинного и головного мозга. Более молодые в филогенетическом отношении структуры формируются и миелинизируются позже.

Спинной мозг развивается параллельно с головным мозгом. Созревание мотонейронов, иннервирующих скелетные мышцы, происходит раньше нейронов мозжечка и коры полушарий большого мозга.

В III триместре беременности спинной мозг плода представляет собой анатомически и морфологически вполне диффе-

ренцированную структуру, которая обеспечивает необходимые движения плода, в том числе рефлекторные движения новорожденного. Основная масса проводящих путей спинного мозга сформирована к 37 нед. беременности, однако, процесс миелинизации спинного мозга еще не завершен.

В качестве общей закономерности следует отметить, что формирование структур спинного мозга и их дифференциация происходят раньше, чем в вышележащих отделах нервной системы, что находится в полном соответствии с более ранним становлением спинномозговых рефлекторных механизмов.

Очень многие факторы, оказывающие воздействие на развивающийся мозг плода, приводят к задержке его созревания.

В последнее десятилетие уменьшилась доля детей, рожденных абсолютно здоровыми, а число больных с периода новорожденности увеличилось в несколько раз. Особая роль в этом отводится пограничным состояниям, которые постепенно переходят в патологию. И в первую очередь это касается нервно-психических отклонений в развитии ребенка. Выявлено, что лишь 30–35% детей полностью готовы к систематическому обучению в школе, 9% не готовы совсем, а 56% готовы условно и требуют дополнительных или специальных методов обучения. Анализ поведения детей в возрасте от 1,5 до 4 лет показал, что лишь 18,2% из них способны адаптироваться к коллективу. Для 6% детей пребывание вне семьи является затруднительным, остальные 75,8% требуют специальных условий для адаптации к школьной программе. Но главное заключается в том, что отклонения у детей, которые обучаются в обычной школе, интерпретируются не как повреждение мозговой ткани, а как проявление незрелости головного мозга.

Основными факторами, влияющими на развитие и созревание мозга, являются гипоксия плода, (фетоплацентарная недостаточность, гестоз), наличие у беременных вредных привычек (алкоголь, курение), внутриутробное инфицирование, а также родовая травма.

Стоит еще раз подчеркнуть, что причины возникновения большинства заболеваний, возникающих у человека, своими истоками уходят в эмбриогенез и перинатальный период развития плода.

У плода регистрируются биопотенциалы мозга, которые можно зафиксировать с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) через неповрежденные кожные покровы с 22-недельного срока внутриутробного развития. Основное влияние на суммарные показатели ЭЭГ оказывают первоначально нейроны 1–4 слоев коры большого мозга. Непрерывная ритмическая активность обусловлена циркуляцией возбуждения по замкнутым цепям нейронов. В онтогенезе этот процесс запускается с 22 нед. развития и далее формируется ритмическая активность мозга, характерная для циклов сна и бодрствования. Первичным генератором всех видов ритмической активности коры большого мозга является стволовая ретикулярная формация и нейроны таламуса. Далее в более поздние сроки развития (28 нед. и позже) активирующая система мозгового ствола находится под регулирующим влиянием коры большого мозга. В ней формируются генераторы энергетической активности мозга, которые распространяют электрические потенциалы в другие отделы (теменную, затылочную доли).

Переломным моментом в формировании биоэнергетической активности головного мозга плода является 8-месячный (32–34 нед.) возраст внутриутробной жизни. С этого момента начинает регистрироваться непрерывная и одинаковая в обоих полушариях электрическая активность, которая отличается наибольшей частотой колебаний и сходная с таковой у родившихся в срок новорожденных. В течение первого года постнатальной жизни наблюдается нарастание частоты и стабилизация основного ритма электрической активности. Лобные (фронтальные) отделы коры большого мозга становятся ведущими в кортико-кортикальных взаимосвязях.

Динамика реакции активации в процессе пренатального онтогенеза указывает на усиление влияния коры на нижележащие отделы мозга, а также усиление тормозящего влияния структур ретикулярной формации мозгового ствола на структуры промежуточного мозга.

Исходами перенесенной внутриутробной гипоксии являются нарушения физического и нервно-психического развития ребенка от минимальных мозговых дисфункций до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, включая детский церебральный паралич.

В основе гипоксических повреждений мозга лежат: снижение объемного кровотока, ишемия, отек и гибель нейронов, разрушение нейрональных связей (синаптических контактов), дистрофические изменения тканей головного и спинного мозга, а также кровоизлияния, различные по локализации, объему и характеру.

Первая реакция на гипоксию происходит на биохимическом уровне, когда под влиянием снижения объемного кровотока мозга происходит повреждение митохондрий, ферментов дыхательной цепи.

Гипоксия вызывает дистрофические изменения в нейронах и нарушение метаболического воспроизведения энергии, в результате чего возникают дефицит АТФ, расстройство транспортировки ионов. Клетки теряют ионы калия, вместо которого в клетку входят ионы натрия, увлекая за собой молекулы воды. Возникает отек. Ослабление активности кальциевого насоса вызывает избыточное накопление в клетках ЦНС ионов кальция, повышение активности протеаз, протеинкиназы С. Продукты нарушенного метаболизма оказывают разрушающее воздействие на компоненты клеток, что в конечном итоге приводит к их гибели.

В течение многих лет господствовало представление о том, что недостаток кислорода является основным фактором повреждения и деструкции клеток. Однако было доказано, что повреждающим фактором также служит ацидоз, накопление цитотоксичных аминокислот и производных свободных радикалов. Ацидоз является неизбежным спутником кислородной недостаточности. Нарастающий анаэробный гликолиз приводит к накоплению молочной кислоты.

Накопление в мозге таких аминокислот, как  $\gamma$ -аминомасляная, глутамат, аспартат, таурин, фосфоэтанолламин и этаноламин, препятствует передаче нервных импульсов. Свободные радикалы, которые накапливаются при гипоксии, являются чрезвычайно реактивными и разрушают мембранные структуры.

Нарушаются электрические функции нейронов, синаптическая проводимость, синтез адреналина и норадреналина. Мембраны нейронов теряют способность поддерживать электрическую активность. Наступает кризис клеточной биоэлектрической активности.

В первую очередь снижается биоэлектрическая активность коры большого мозга плода. В постгипоксическом периоде биоэлектрическая активность мозга восстанавливается неодинаково: раньше в подкорковых структурах, позже — в коре. Высокая выживаемость новорожденных даже при очень тяжелых деструктивных разрушениях мозга объясняется механизмами его самозащиты. Благодаря ауторегуляции мозгового кровотока сохраняются, в первую очередь, наиболее жизненно важные структуры мозга. Кроме того, не погибшие нейроны сохраняют способность к дальнейшему, хотя и замедленному развитию. Мозг новорожденного отличается большей нейропластичностью, чем мозг взрослого человека.

Центральная нервная система плода (новорожденного) обладает возможностями восстановления за счет образования миллионов синаптических связей и формирования тысяч функциональных комплексов. Однако может сохраняться агрегат гиперактивных нейронов, который в дальнейшем служит источником неконтролируемого потока патологических импульсов (генератор чрезмерного возбуждения и повышенной реактивности).

Нейрофизиологи расценивают пластичность нервной системы новорожденного как слепую силу, так как пластические процессы закрепляют не только биологически полезные, но и патологические связи. В дальнейшем это может сформировать патологическую личность человека. Поэтому основной задачей акушерской службы является предупреждение и своевременное устранение гипоксических состояний плода и новорожденного.

Следует подчеркнуть, что объемный кровоток мозга плода и новорожденного такой же, как у взрослого человека, и составляет 50–55 мл/мин на 100 г мозга.

При прогрессировании гипоксии объемный кровоток снижается до 35 мл/мин на 100 г мозга, что вызывает вышеперечисленные гипоксические и ацидотические сдвиги. Снижение объемного кровотока до 20 мл/мин на 100 г мозга вызывает необратимые изменения новой коры и смерть плода (новорожденного). Разные структуры головного мозга обладают различной переносимостью кислородного голодания. Наибольшей чувствительностью к гипоксии обладает кора большого мозга и продолговатый мозг, наименьшей — белое вещество мозга.

Развитие мозга человека в онтогенетическом внутриутробном периоде характеризуется образованием и формированием основ индивидуальной личности, а также различных патологических состояний, нервно-психических заболеваний, аномального поведения, проявляющихся после рождения в различные возрастные периоды.

### 3.2.4. Легкие плода

Дифференцировка структур легких плода происходит к 20–22 нед. развития, а альвеолы образуются только с 24-й недели. После этого срока у плода возникает нерегулярные дыхательные движения, которые способствуют созреванию легких.

Альвеолы выстилаются группой фосфолипидов, получивших название сурфактанта. Сурфактант препятствует спадению легких во время первого вдоха новорожденного, обеспечивая легочной ткани необходимую эластичность и воздушность. Сурфактант — это мембранный комплекс, который покрывает внутреннюю поверхность каждой альвеолы и состоит из фосфатидилхолина и фосфатидилглицерина и двух белков. Этот комплекс входит в состав аэрогематического барьера (комплекс структур, отделяющих газовую фазу альвеолярного воздуха от жидкой фазы крови). Сурфактант проницаем для кислорода и углекислого газа и непроницаем для взвешенных частиц, большинства микробов и крупных белковых молекул.

Сурфактант препятствует слипанию стенок альвеол при вдохе, предохраняет от проникновения в них патогенных возбудителей, а полость альвеолы — от проникновения жидкой части плазмы. Стенки альвеол пронизаны альвеолярными порами.

Незрелые клетки легких — предшественники образования сурфактанта появляются у плода на 22–24-й неделе (сурфактант определяется в амниотической жидкости в следовых количествах). Но количество пневмоцитов II типа с признаками синтетической активности быстро увеличивается с 24-й недели, достигая максимума к 35 нед. развития. В сроки 32–34 нед. гестационного возраста синтез сурфактанта осуществляется в основном за счет метилирования этаноламина, а позднее — холиновым путем. Первый путь синтеза сурфактанта несовершенен и легко

истощается под влиянием гипоксии, ацидоза и других неблагоприятных факторов (снижении температуры окружающей среды при рождении глубоко недоношенного ребенка).

В III триместре беременности частота дыхательных движений возрастает вдвое по сравнению со II триместром развития.

Основным фосфолипидом (80% от общего количества) является фосфатидилхолин (лецитин), продукцию которого стимулирует кортизол. Выявлено, что при ЗВУР плода, фетоплацентарной недостаточности, угрозе преждевременных родов продукция кортизола повышается. Тем не менее, при угрозе преждевременных родов целесообразно назначить препараты дексаметазона для стимуляции продукции сурфактанта в легких плода. Из-за недостаточности сурфактанта у 100% новорожденных при сроке беременности 24–25 нед. имеет место респираторный дистресс-синдром. При рождении детей в 26–32 нед. этот синдром развивается в 40–50%, а в 35 нед. — в 5% наблюдений. Основной причиной развития респираторного дистресс-синдрома новорожденного является дефицит синтеза сурфактанта.

В связи с тем что образование сурфактанта начинается с 24-й недели, но в крайне недостаточном количестве, почти все новорожденные этого срока гестации нуждаются в ИВЛ. При этом более чем у 50% выживших детей в дальнейшем имеют бронхолегочные заболевания. Главная опасность недостаточности синтеза сурфактанта заключается в образовании ателектазов и присоединении пневмонии.

Незрелость легких плода является основной причиной смерти недоношенных новорожденных. Респираторный дистресс-синдром приводит к смерти новорожденных чаще, чем любая другая патология. В отсутствие нужного количества сурфактанта нарушается газообмен, развивается гипоксия, повышается сопротивление легочных сосудов, возникает гипоперфузия легких. Постепенно образуются гиалиновые мембраны, состоящие из некротизированной альвеолярной ткани, эритроцитов и фибрина.

После 36 нед. беременности происходит быстрое повышение биосинтеза сурфактанта и повышение уровня лецитина в амниотической жидкости. Фосфолипидный сурфактант локализуется в основном в альвеолярных клетках II типа. Он накапливается в

ламинарных тельцах, откуда выделяется в альвеолы и переносится в амниотическую полость вместе с легочной жидкостью. Фосфатидилглицерин синтезируется в микросомах альвеолярных клеток II типа.

Перед плановым родовозбуждением или перед кесаревым сечением необходимо определить степень зрелости легких плода.

Уровень лецитина в амниотической жидкости повышается в 35 нед. беременности, в то время как содержания сфингомиелина не изменяется. Сфингомиелин используется в качестве внутреннего стандарта для измерения относительного повышения уровня лецитина во время беременности. До 31–32 нед. беременности концентрация сфингомиелина в околоплодных водах превышает концентрацию лецитина. Затем содержание последнего стремительно возрастает до самых родов. Величина отношения лецитин/сфингомиелин, равная или превышающая 2:1, указывает на зрелость легких плода (если у матери нет диабета). При отношении, равном 1,5–1,9:1 в 50% случаев следует ожидать развитие респираторного дистресс-синдрома. При отношении ниже 1,5:1 риск последующего развития этого синдрома повышается до 75%.

Пенный тест основан на способности легочного сурфактанта образовывать стабильную пену в присутствии этанола. При концентрации этанола 47,5% стабильные пузырьки пены после встряхивания обусловлены лецитином амниотической жидкости. В том случае, если образуется полное кольцо из пузырьков по мениску в амниотической жидкости, разведенной в отношении 1:2, респираторный дистресс-синдром у новорожденного практически не развивается.

Ускорение или замедление развития легких плода может быть обусловлено заболеваниями матери и осложнениями беременности, т.е. может иметь место несоответствие между сроком беременности и стадией развития легких плода.

Активация созревания легких плода наблюдается при:

- гипертензии у матери (гестоз, заболевания почек и сердечно-сосудистой системы);
- хорионамнионите;
- фетоплацентарной недостаточности;
- преждевременном излитии околоплодных вод.



При всех указанных факторах у плода возникает стресс, который сопровождается усиленным синтезом глюкокортикостероидов. Последние повышают активность ферментов, необходимых для синтеза сурфактанта.

Задержка созревания легких плода может быть вызвана:

- внутриутробным инфицированием;
- тяжелой гипоксией;
- диабетом у матери.

Следует подчеркнуть, что глюкокортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены ускоряют созревание легких плода и уменьшают риск развития пневмопатий у недоношенных новорожденных. Очень велика роль инсулина, рецепторы для которого обнаружены на пневмоцитах II типа. Избыток инсулина приводит к замедлению созревания пневмоцитов II типа, снижению содержания компонентов сурфактанта. Инсулин блокирует синтез лецитина.

При кесаревом сечении у плода не выделяются катехоламины, и таким образом снижается адаптация легких к внеутробной жизни.

#### 3.2.5. Кровь плода

Большая часть гемоглобина у плода — это фетальный гемоглобин (HbF), который более устойчив и имеет более высокое сродство к кислороду, чем гемоглобин взрослого человека (HbA). В I и во II триместрах беременности 90% гемоглобина плода представлено фетальным гемоглобином. В III триместре развития (с 28-й по 34-ю неделю) происходит частичный переход к HbA. К концу внутриутробной жизни соотношение HbF:HbA равно 4:1. При рождении содержание гемоглобина у доношенного ребенка составляет  $170 \pm 20$  г/л, у недоношенного находится в пределах 140–170 г/л.

### 3.3. ПЛАЦЕНТА В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В III триместре плацента приобретает черты полной зрелости. С 28 нед. вплоть до 37 нед. плацента разделяется на котиледоны, которые отделяются друг от друга септами. Промежуточный

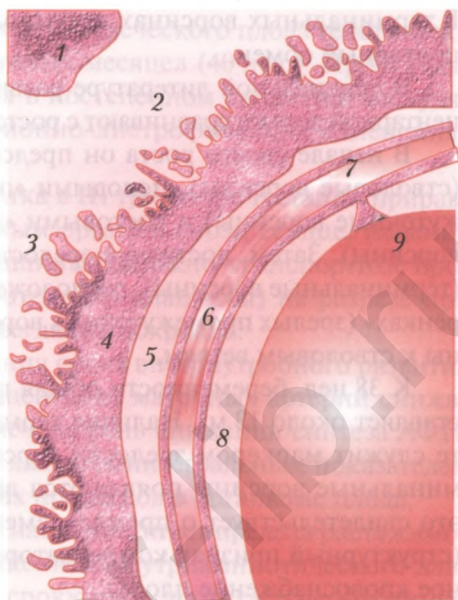
тип ворсин сменяется зрелыми промежуточными и генерацией терминальных — конечных. Первоначально их количество находится в соотношении 50:50. К 37 нед. основной формой генерации являются терминальные ворсины. Они отличаются лучшей васкуляризацией, интенсивным синтезом коллагена, плотной стромой. Каждая ворсина покрыта синцитиотрофобластом, но часть ворсин (до 20–25%) сохраняет также слой цитотрофобласта. Наличие терминальных ворсин способствует увеличению объема межворсинчатого пространства, улучшению кровоснабжения плода, который с активным ростом потребляет все больше питательных веществ.

В III триместре беременности плацента реализует следующие функции:

1. Осуществляет газообмен, полностью обеспечивая функцию дыхательной системы. Обмен газов в плаценте аналогичен газообмену в легких. При этом площадь обменной поверхности ворсин более чем в 3,5 раза превышает площадь поверхности легочных альвеол взрослого человека. Кислород и углекислота проникают через синцитиокапиллярную мембрану только будучи растворенными в плазме крови.
2. Регулирует водно-электролитный и кислотно-основной баланс.
3. Осуществляет процесс передачи плоду необходимых питательных веществ в полном соответствии с развитием у него желудочно-кишечного тракта и становлением функциональных возможностей печени.
4. Участвует в гемопоэзе.
5. Выполняет иммунологические функции.

Важной структурной особенностью плаценты является ее дольчатое строение со стереотипной организацией каждой дольки (котиледона). Это обеспечивает высокие резервы компенсации.

К 31–32 нед. беременности в плаценте завершается созревание виллезного дерева. Появляется большое количество терминальных ворсин со сформированными синцитиокапиллярными мембранами.



**Рис. 22.** Строение плацентарного барьера:

1 — эритроцит; 2 — межворсинчатое пространство; 3 — микроворсины; 4 — синцитиотрофобласт; 5 — светлая зона; 6 — коллагеновые волокна; 7 — базальная мембрана; 8 — эндотелий капилляра; 9 — капилляр ворсины

Плацентарный барьер состоит из (рис. 22):

- синцитиального трофобласта;
- базальной пластинки;
- стромы ворсин хориона;
- эндотелия капилляров.

Толщина плацентарного барьера во многом зависит от расположения капилляра в ворсине хориона. В незрелой плаценте толщина плацентарного барьера больше. Насыщение кислородом крови плода находится на минимальном уровне. В метаболизме эмбриона и незрелого плода преобладает анаэробный гликолиз.

В III триместре формируются синцитиокапиллярные мембраны, особенно интенсивно после 32 нед. беременности, что обеспечивает более интенсивную оксигенацию плода.

Ворсины плаценты представлены стволовыми, промежуточными зрелыми и терминальными ворсинами. Первые выполняют опорную функцию, содержат артерии и вены, осуществляющие доставку крови плода в капилляры терминальных ворсин.

В терминальных ворсинах происходит интенсивный фетоплацентарный обмен.

В специальной литературе развитие виллезного дерева плацентарной дольки сравнивают с ростом древовидного кустарника.

В начале своего роста он представлен основными ветвями (стволовые ворсины), молодыми «побегами» (незрелые промежуточные ворсины) и ростовыми «почками» (мезенхимальные ворсины). Затем, достигнув зрелости, покрывается «листьями» (терминальные ворсины), расположенными на собственных «черенках» (зрелых промежуточных ворсинах), которые прикреплены к стволowym ветвям.

К 38 нед. беременности общая поверхность всех ворсин составляет около 13 м<sup>2</sup>. Наличие терминальных ворсин в плаценте служит маркером зрелости ворсинчатого дерева. Если терминальные ворсины появляются во II триместре гестации, то это свидетельствует о преждевременном созревании плаценты (структурный признак компенсаторной реакции на недостаточное кровоснабжение плода).

С 38 нед. беременности начинаются процессы инволюции плаценты, как бы свидетельствующие о необходимости окончания внутриутробного срока развития плода.

Строма ворсин разволокняется, эндотелий капилляров утолщается, развиваются зоны дистрофии, отложения солей извести (кальцификаты), участки жирового перерождения. Одновременно повышается проницаемость плацентарного барьера за счет истончения плацентарной мембраны с 25 мкм в 20 нед. до 1–2 мм в 36–38 нед.

Масса зрелой плаценты в конце беременности составляет 450–500 г, наибольший диаметр 18–20 см. К каждому котиледону подходит 1–2 крупных сосуда.

Образование котиледонов и септ, разделяющих плаценту на части, имеет приспособительное значение. Эта особенность направлена на предупреждение смерти плода, если произойдет тромбоз крупного сосуда. Септы отграничивают распространение инфекционного процесса по всей поверхности плаценты.

С конца III триместра инволютивные процессы в плаценте ограничивают ее дальнейший рост и дифференцировку ворсин. Это, в свою очередь, ограничивает рост плода, поскольку вну-

триутробный период развития человеческого плода генетически запрограммирован на 10 лунных месяцев (40 нед.). Происходящие процессы заключаются в постепенном снижении васкуляризации ворсин, инволюционно-дистрофических изменениях плацентарной ткани.

По кровоснабжению матка в III триместре гестации приравнивается к жизненно важным органам (мозг, сердце, печень). Даже у обескровленной женщины (дорожно-транспортные происшествия, предлежание; отслойка плаценты) на разрезе при кесаревом сечении матка всегда полнокровна.

Однако по мере окончания срока внутриутробного развития плода кровоснабжение плаценты из маточных артерий снижается. В последние годы отмечена роль снижения синтеза АФП. Этот специфический белок является интегральным показателем интенсивности пластических процессов в организме плода.

К 37 нед. беременности матка достигает предела растяжимости с максимальным повышением внутриамниотического давления и, главное, к этому сроку плод достигает необходимой зрелости.

Постепенно в области субплацентарной зоны возникает ишемия миометрия с нарастающей редуцией микроциркуляторного русла. При низком расположении плаценты МПК снижается в наибольшей степени, поэтому роды начинаются на 7–10 дней раньше, чем при локализации плаценты в дне матки, где недостаточность кровеносной системы маточных артерий частично компенсируется за счет латеральных ветвей яичниковых артерий. В связи с этим следует учитывать ранее произведенные операции на придатках матки, которые могут ухудшить кровоснабжение плацентарного ложа.

Инволюционные изменения плаценты в конце III триместра беременности относятся к физиологическим процессам, в отличие от дегенеративно-дистрофических изменений плаценты при переносенной беременности. Отличиями физиологической инволюции от патологического процесса инволюционного процесса являются:

- удовлетворительное состояние плода, нормальные показатели его функциональной активности, КОС крови и достаточной сатурации;

- сохранение пролиферативного потенциала трофобласта: наличие отдельных камбиальных клеток Лангханса и незрелых промежуточных ворсин, которые определяются не только при доношенной (38–40 нед.), но и при пролонгированной (41–42 нед.) беременности.

Физиологическая инволюция плаценты заключается в следующем:

- происходит снижение МПК (спазм и облитерация стволых артерий, раскрытие артериовенозных шунтов, уменьшение числа функционирующих капилляров в терминальных ворсинах хориона);
- уменьшение диаметра ворсин хориона, уплотнение стромы, истончение хориального эпителия;
- сужение межворсинчатого пространства, сближение терминальных ворсин, утолщение зон фибриноида и накопление фибриноида.

Все эти изменения приводят к истончению плацентарного барьера и оптимальному обеспечению плода кислородом и питательными веществами, что необходимо плоду перед очень ответственным периодом его жизни — актом рождения.

К концу внутриутробного развития снижается общая площадь ворсин с  $12 \text{ м}^2$  в 37 нед. до  $9,4 \text{ м}^2$  в 40 нед. При переношенной беременности этот процесс быстро прогрессирует. Происходит также физиологическое обызвествление плаценты. Содержание кальция в плацентарной ткани повышается в 3 раза по сравнению с данными I и II триместров беременности. Процессы минерализации костного скелета плода и обызвествления плаценты синхронны, поэтому используются для оценки завершения формирования скелета плода. Для доношенной беременности характерно наличие известковых депозитов в плаценте. При переношенной беременности обызвествление носит дистрофический и некротический характер.

Морфологические признаки обызвествления в той или иной степени определяются во всех плацентах при доношенной беременности, и отсутствие известковых депозитов в плаценте при доношенной беременности свидетельствует о несколько повышенном сроке беременности или о недостаточности содержания кальция в материнской крови.

Наличие известковых депозитов в плаценте может иметь место при гестозе, фетоплацентарной недостаточности.

В плодных оболочках в конце доношенной беременности происходит утолщение амниотического эпителия и истончение слоя париетального трофобласта, т.е. возникает истончение фильтрационного слоя плодных оболочек в соответствии с нарастающей функцией мочевыделительной системы зрелого плода.

В пуповине также происходит истончение стенки вены и расширение ее просвета из-за развития относительной плацентарной гипертензии.

Изменения, которые происходят в плаценте в III триместре, находят свое отражение и в данных, которые могут быть получены с помощью ультразвуковой диагностики. Одним из наиболее важных показателей в этом смысле является эхографическая оценка степени зрелости плаценты согласно классификации P.A. Grannum и соавт. (1979).

Структурные изменения в плаценте, которые выявляются эхографически в III триместре беременности, могут носить физиологический характер и соответствовать сроку беременности или могут иметь патологические черты.

На основании эхографической характеристики хориальной пластины, паренхимы плаценты и базального слоя в зависимости от срока беременности выделяют четыре степени зрелости плаценты: 0, I, II, III (рис. 23). При физиологическом течении беременности структурные изменения в плаценте происходят параллельно развитию и созреванию плода.

При 0 степени зрелости плаценты определяется прямая и ровная хориальная пластина. Паренхима плаценты гомогенная, пониженной эхоплотности. Базальный слой не идентифицируется. Чаще всего 0 степень выявляется с 20 нед. до 30 нед. беременности. Ровный контур хориальной пластины обусловлен центральным расположением плодных сосудов в рыхлой соединительной ткани без выбухания их в субхориальное пространство. Гомогенность паренхимы является следствием редкого расположения опорных и промежуточных дифференцированных ворсин в межворсинчатом пространстве, заполненном кровью.

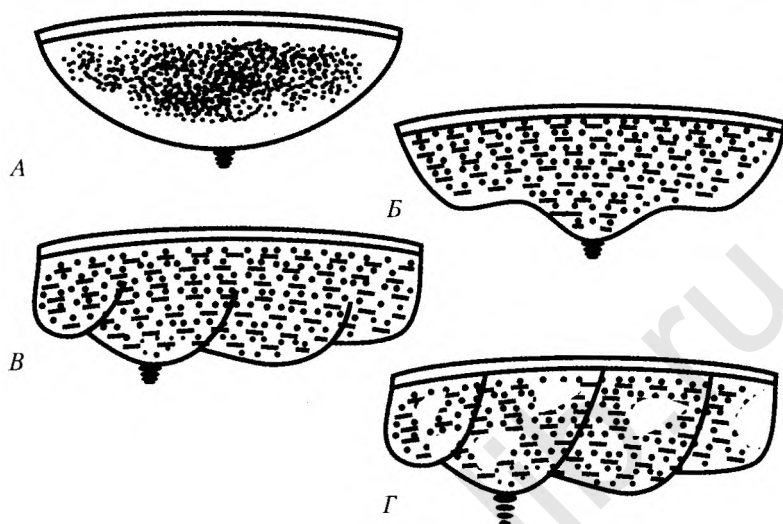


Рис. 23. Степени зрелости плаценты:

А — 0 ст. зрелости; Б — I ст. зрелости; В — II ст. зрелости; Г — III ст. зрелости

Для *I степени зрелости* характерна слегка волнистая хориальная пластина с наличием линейных структур повышенной эхоплотности. В субхориальной зоне выявляются чередующиеся участки повышенной и пониженной звукопроводимости с нечеткими контурами. В структуре паренхимы плаценты визуализируются эхопозитивные включения различной формы. Базальный слой не идентифицируется. Степень I отмечается в основном в срок 30–32 нед.

Волнообразный характер хориальной пластины и неоднородность структуры объясняется наличием в ее составе крупных плодных сосудов. Наличие эхоплотных структур в субхориальной зоне обусловлено крупными опорными ворсинами и множественными ответвлениями промежуточных и терминальных ворсин. Картина паренхимы плаценты формируется за счет наличия в этой зоне опорных ворсин III порядка, промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин с достаточной васкуляризацией.

При *II степени зрелости* на хориальной пластине выявляются углубления, переходящие в перпендикулярные линейные



уплотнения, не доходящие до базального слоя. Эхопроводимость паренхимы плаценты снижается, в ней определяются экзогенные включения в виде линий и точек; вдоль базального слоя располагаются линейные экзогенные зоны. Степень II в большинстве наблюдений выявляется в срок 34–36 нед., и в некоторых случаях наблюдается и до 40 нед. Рисунок паренхимы плаценты отражает распределение ворсин с некоторым смещением их в сторону септ и урежением в образующихся центрах котиледонов. Эхографическая картина зоны базальной пластины обусловлена широким слоем децидуальной оболочки, в состав которой входит фибриноид.

Для *III степени зрелости* характерным является наличие углублений в хориальной пластине, переходящих в перпендикулярные линейные уплотнения, которые доходят до базального слоя. В паренхиме плаценты определяются округлые участки повышенной эхоплотности с эхоразрежением в центре, а также уплотнения неправильной формы, дающие акустическую тень. В области базального слоя визуализируются обширные, частично слившиеся эхопозитивные зоны. Степень III характерна для срока доношенной беременности (38–40 нед.).

Эхографическая картина перпендикулярных линейных уплотнений, исходящих от хориальной пластины, объясняется смещением мелких ворсин к периферии котиледонов за счет кровотока из спиральных артерий. Образующиеся концентрации ворсин в этой зоне вместе с септами, идущими от базальной пластины в толщу плаценты, дают эхографический эффект «перегородок». Выявляемые эхонегативные области округлой формы с ровными контурами, расположенные в паренхиме плаценты, представляют собой центры котиледонов, которые являются участками расширенного межворсинчатого пространства, заполненного кровью.

Различные этапы созревания ворсин при физиологическом течении беременности соответствуют определенным степеням зрелости плаценты, которые выявляются при эхографическом исследовании.

В табл. 14 представлено соответствие степени зрелости плаценты сроку беременности. Указаны также переходные периоды, когда отмечаются признаки как одной, так и другой степени

зрелости в связи с постепенностью процесса созревания, который распространяется от периферических отделов плаценты к ее центру.

Таблица 14

## Соответствие степени зрелости плаценты сроку беременности

Степень зрелости плаценты	Недели беременности												
	0	до 20	29	30									
0–I		29	30										
I			30	31	32								
I–II					32	33	34						
II							34	35	36	37	38	39	40
II–III								35	36	37	38	39	40
III											38	39	40

Приблизительно у 20% всех женщин с физиологически протекающей доношенной беременностью может определяться II степень зрелости плаценты. Такое состояние возможно рассматривать как индивидуальную особенность развития данной беременности при условии отсутствия других признаков ФПН. Во всех остальных случаях выявление на фоне доношенной беременности II степени зрелости плаценты необходимо расценивать как еще один дополнительный признак ФПН.

Несоответствие степени зрелости плаценты сроку беременности сопровождается высоким риском развития перинатальных осложнений, связанных с гестозом, ЗВУР, преждевременными родами, отслойкой плаценты или другой патологией.

Наиболее часто при ФПН отмечается опережение степени зрелости плаценты гестационного срока. Однако при данной патологии может быть и отставание степени зрелости плаценты от гестационного срока, которое встречается реже и является менее благоприятным прогностическим признаком, которому сопутствуют более тяжелые перинатальные исходы.

Выделяют также и другие характеристики плаценты, такие как: характер дополнительных патологических включений в структуре плаценты, ее толщину и расположение.

При ультразвуковом сканировании обнаруживают картины кистозных изменений, признаком которых являются эконегативные образования различной величины.

Однако истинные кисты плаценты встречаются редко. Большие кисты могут способствовать развитию атрофических процессов в плаценте вследствие сдавления окружающих тканей, что неблагоприятно влияет на развитие плода. Наличие множественных мелких кист также может отрицательно отразиться на функции плаценты.

У беременных с гестозом, при резус-конflikте, артериальной гипотензии или при угрозе прерывания беременности нередко наблюдается локальное расширение межворсинчатого пространства. В ряде наблюдений эти расширения могут иметь округлую форму. Чаще всего локальное расширение межворсинчатого пространства имеет неправильную форму с извитыми краями, и располагается в субхориальной или суббазальной зоне.

Вероятно, это является следствием защитно-приспособительных реакций на начальных этапах развития осложнений.

Эхографическая картина, напоминающая кисты плаценты, может быть обусловлена расширением сосудов плаценты, кровоизлияниями, инфарктами, внутрисосудистыми тромбами или другими дегенеративными изменениями. Эти образования имеют более гетерогенную структуру и неровные контуры.

Отложение солей кальция на участках межворсинчатого фибриноида и в базальном слое относят к изменениям дистрофического характера. Ультразвуковая картина при этом характеризуется наличием включений повышенной акустической плотности различных размеров.

Мелкие единичные кистозные образования, кальцификаты и изменения просвета сосудов плаценты, нарушающие функцию менее 15% ворсин, не оказывают выраженного отрицательного влияния на состояние плода.

Информацию о состоянии плаценты позволяет получить плацентометрия. Чаще всего определяют толщину плаценты. В процессе физиологического развития беременности толщина плаценты продолжает увеличиваться до срока 35–36 нед. и в дальнейшем несколько уменьшается, составляя ко времени родов в среднем 3,4 см в парацентральной части.

Размеры плаценты могут изменяться в зависимости от имеющейся патологии, степени выраженности и длительности процесса.

Увеличение толщины плаценты часто выявляется при изосерологической несовместимости крови матери и плода, сахарном диабете, неиммунной водянке плода, наличии крупного плода.

При угрозе прерывания беременности, гестозе, ЗВУР плода, некоторых пороках развития и маловодии чаще всего имеет место уменьшение размеров и истончение плаценты.

При обнаружении утолщения или истончения плаценты более чем на 0,5 см по сравнению с индивидуальными колебаниями нормативных показателей целесообразно проведение дополнительных исследований, направленных на выяснение причин этих изменений.

Расположение плаценты может оказывать определенное влияние на состояние плода. Наиболее благоприятным является расположение плаценты на задней стенке матки, где маточное кровоснабжение наиболее интенсивно.



Рис. 24. Низкое расположение плаценты

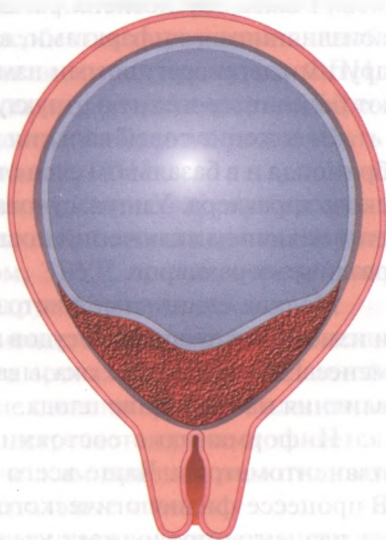


Рис. 25. Предлежание плаценты

При низком расположении или предлежании плаценты ее функция нарушается, что отрицательно влияет на развитие плода. Это обусловлено тем, что характер васкуляризации нижних отделов матки не обеспечивает достаточных условий для адекватного МПК.

При низком расположении плаценты в III триместре беременности, ее край определяется на расстоянии 5 см и менее от области внутреннего зева (рис. 24).

О предлежании плаценты свидетельствует обнаружение плацентарной ткани в области внутреннего зева (рис. 25). При выявлении аномалий расположения плаценты следует проводить динамическое исследование для контроля за ее «миграцией».

Патологические изменения матки (миома, рубец) в области расположения плаценты отрицательно влияют на ее морфофункциональное состояние.

При локализации плаценты в проекции миоматозных узлов отмечается угроза прерывания беременности, ФПН и ЗВУР плода, что связано с аномальной имплантацией и плацентацией, приводящей к неполноценности плацентарной площадки и неблагоприятным условиям для развития плода.

### **3.4. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Наблюдение за состоянием фетоплацентарной системы в III триместре беременности должно носить комплексный и динамический характер и включает следующие компоненты:

- клиническое исследование;
- кардиотокография (оценка реактивности сердечно-сосудистой системы плода);
- эхографическая фетометрия;
- плацентография;
- эхографическая функциональная оценка состояния плода (дыхательные движения, двигательная активность, тонус);
- доплерометрическая оценка состояния гемодинамики в системе мать—плацента—плод;
- лабораторные исследования.

### 3.4.1. Объективное клиническое исследование

В III триместре беременности пациентка должна посещать врача акушера-гинеколога не реже 1 раза в 2 недели. Пациентку также консультирует терапевт.

При объективном клиническом исследовании беременной измеряют рост и массу пациентки, оценивают телосложение, состояние кожных покровов и молочных желез, форму живота.

При оценке величины прибавки массы тела учитывают массо-ростовой коэффициент женщины, который рассчитывается в процентах по формуле:

$$\text{Коэффициент, \%} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, см}} \times 100.$$

Для женщин нормального телосложения величина массо-ростового коэффициента находится в пределах 35–41%, имеющих избыточную массу тела — 42–54%, а при недостаточной массе тела 30–34%.

Путем аускультации, перкуссии и пальпации изучают состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, органов желудочно-кишечного тракта, нервной и мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата.

Исследование внутренних органов, особенно при первичном осмотре, позволяет своевременно выявить заболевания, которые являются противопоказаниями для пролонгирования беременности.

В процессе обследования у пациентки измеряют артериальное давление, считают частоту пульса.

В процессе выполнения специального акушерского обследования измеряют длину окружности живота и высоту стояния дна матки над лобком. Полученные результаты сравнивают с нормативами, характерными для данного срока беременности.

Обязательным является исследование таза пациентки путем осмотра, пальпации и измерения. Обращают внимание на пояснично-крестцовый ромб, форма и размеры которого позволяют судить о строении таза.

При измерении таза у всех пациенток обязательно определяют три наружных поперечных размера (*Distantia spinarum*, *Distantia cristarum*, *Distantia trochanterica*), один прямой — наружная конъюгата (*Conjugata externa*). При вычитании из длины

наружной конъюгаты 9 см можно судить о размерах истинной конъюгаты.

В качестве дополнительных наружных параметров, особенно при подозрении на сужение таза, определяют размеры выхода таза, высоту таза и его косые размеры. Дополнительное измерение окружности лучезапястного сустава позволяет получить представление о толщине костей скелета, включая и кости таза.

Пальпация живота с помощью наружных приемов акушерского исследования дает возможность получить представление о:

- состоянию и эластичности передней брюшной стенки и прямых мышц живота (расхождения, грыжевые образования);
- величине и тонусе матки;
- членорасположении плода (отношении его конечностей к туловищу и головке);
- положении плода (отношение продольной оси плода к продольной оси матки);
- позиции плода (отношение спинки плода к сторонам матки) и ее виде (отношение спинки плода к передней или задней стенке матки);
- предлежании плода (отношение головки или тазового конца плода ко входу в малый таз).

При аускультации с помощью акушерского стетоскопа определяют место наилучшего выслушивания тонов плода, частоту и ритмичность сердцебиений.

Осмотр наружных половых органов позволяет получить представление о состоянии вульвы, слизистой оболочки входа во влагалище, выводных протоков больших желез преддверия влагалища, поверхности промежности.

При исследовании с помощью зеркал определяют состояние влагалищной части шейки матки и стенок влагалища. Одновременно (при необходимости) можно взять материал для цитологического исследования и выявления возбудителей инфекционных заболеваний мочеполовых путей. Цитологическая картина отделяемого из влагалища косвенно позволяет судить о готовности организма к родам после 39 нед. беременности на основании оценки количества поверхностных, ладьевидных, промежуточных и парабазальных клеток, эозинофильного и пикнотического индекса.

Влагалищное исследование позволяет определить состояние мышц тазового дна, стенок и сводов влагалища, шейки матки (длина, расположение по отношению к проводной оси таза, форма, консистенция) и ее наружного зева (степень открытия, форма, деформации и дефекты).

С помощью двуручного исследования определяют положение, форму, контуры, величину, консистенцию матки. Кроме того, при влагалищном исследовании определяют и диагональную конъюгату (*Conjugata diagonalis*), что в совокупности с данными наружных измерений позволяет судить о форме и размерах таза. Однако измерить диагональную конъюгату не всегда возможно, так как при нормальных размерах таза мыс не достигается.

### **3.4.2. Оценка реактивности сердечно-сосудистой системы плода по данным кардиотокографии**

Кардиотокография (КТГ) является неотъемлемой частью комплексной оценки состояния плода во время беременности. Мониторное наблюдение за сердечной деятельностью плода позволяет эффективно решать вопросы рациональной тактики ведения беременности и родов.

*Кардиотокография* — метод функциональной оценки состояния плода на основании регистрации частоты его сердцебиений и их изменений в зависимости от сокращений матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода.

При интерпретации данных КТГ и оценке их взаимосвязи с состоянием плода и новорожденного следует исходить из того, что полученная запись отражает прежде всего реактивность автономной нервной системы плода, состояние его миокардиального рефлекса и других компенсаторно-приспособительных механизмов на момент исследования в зависимости от наличия и степени выраженности ФПН. Изменения сердечной деятельности плода только косвенно свидетельствуют о характере патологических процессов, происходящих в фетоплацентарном комплексе, и о степени сохранности компенсаторно-приспособительных механизмов. Нельзя полностью отождествлять результаты, полученные при анализе данных КТГ, только с наличием той или иной степени выраженности гипоксии у плода.



Гипоксия плода при ФПН чаще всего обусловлена снижением доставки кислорода в маточно-плацентарный кровоток и нарушением транспортной функции плаценты.

Ответная реакция сердечно-сосудистой системы плода возникает прежде всего из-за наличия и степени выраженности гипоксемии.

В ряде случаев возможно также относительно кратковременное нарушение кровотока в сосудах пуповины, например вследствие их прижатия предлежащей частью.

В качестве компенсаторной реакции у плода снижается потребность кислорода тканями и повышается устойчивость к гипоксии при гипоксемии.

В то же время при различных патологических состояниях возможно снижение способности тканей к утилизации кислорода при нормальном его содержании в крови, что может не вызвать соответствующей реакции сердечно-сосудистой системы плода.

Кардиотокография является всего лишь дополнительным инструментальным методом диагностики, а информация, получаемая в результате исследования, отражает лишь часть сложных патофизиологических изменений, происходящих в системе мать—плацента—плод. Полученную при исследовании информацию сопоставляют с клиническими данными и результатами других исследований.

Результат анализа каждой конкретной записи КТГ свидетельствует только о степени нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода на момент исследования и косвенно указывает на наличие гипоксемии на фоне той или иной степени выраженности ФПН.

При расшифровке записи определяют ряд показателей (базальную частоту, вариабельность базального ритма, количество, амплитуду и вид акцелераций и децелераций), имеющих нормальные и патологические признаки, которые позволяют достоверно оценить состояние реактивности сердечно-сосудистой системы плода.

В процессы выполнения КТГ для получения максимально достоверной информации о состоянии плода следует соблюдать ряд условий. Кардиотокографию целесообразно проводить не

ранее чем с 32-й недели беременности. К этому времени формируется взаимосвязь между сердечной деятельностью и двигательной активностью плода, что отражает функциональные возможности нескольких его систем (центральной нервной, мышечной и сердечно-сосудистой). К 32-й неделе беременности происходит также становление цикла активность — покой плода. При этом средняя продолжительность активного состояния составляет 50–60 мин, а спокойного — 20–30 мин.

Первостепенное значение в оценке состояния плода имеет период его активности. Важно, чтобы за время выполнения КТГ была зафиксирована хотя бы часть периода активности плода, сопровождаемого его движениями. С учетом спокойного состояния плода необходимая общая продолжительность записи должна составлять 40–60 мин, что сводит к минимуму возможную ошибку в оценке функционального состояния плода.

Запись осуществляют в положении беременной на спине, на левом боку или сидя в удобном положении.

Определенной информативностью в оценке состояния плода во время беременности обладает нестрессовый тест.

В ответ на шевеления или сокращения матки реактивность сердечно-сосудистой системы плода проявляется на записи КТГ в зависимости от его состояния. Патологический смысл нестрессового теста заключается во взаимосвязи между сердечной деятельностью плода и его функциональной активностью, которая отражает состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

На проведение нестрессового теста отводится 20 мин, в течение которых оценивают показатели КТГ. В процессе проведения теста необходимо четко определять эпизоды движений плода, которые регистрируются на ленте кардиомонитора. Двигательная активность плода фиксируется самой беременной или специальным датчиком кардиомонитора.

Реактивным тест считают при наличии:

- базальной ЧСС, соответствующей допустимым пределам;
- двух и более акцелераций не менее чем на 15 уд./мин за 20 мин наблюдения;
- нормальной variability базального ритма.

### 3.4. Наблюдение за состоянием фетоплацентарной системы

---

Реактивный тест свидетельствует о нормальном состоянии плода. Однако даже при таком результате в группе высокого риска по развитию перинатальной патологии нестрессовый тест рекомендуется проводить дважды в неделю.

При отсутствии акцелерации за время наблюдения тест считают нереактивным. В случае регистрации одной акцелерации снижение variability базального ритма до 5 уд./мин и менее тест считают сомнительным.

Следует принимать во внимание, что появление признаков нереактивного или сомнительного теста может быть вызвано сном плода.

При получении результатов нереактивного теста в ближайшее время необходимо провести эхографическое исследование и доплерографию.

В том случае, если результат нестрессового теста сомнительный, следует повторить исследование через несколько часов и дополнить его данными эхографии и доплерографии. Однако реактивный нестрессовый тест не всегда свидетельствует об удовлетворительном состоянии плода.

Нестрессовый тест позволяет провести только первичную оценку сердечной деятельности плода и выделить группу беременных с высоким перинатальным риском. Для получения более достоверной информации по данным КТГ нельзя ограничиваться только изолированной оценкой акцелераций, диагностическая и прогностическая значимость которых при определении нормального и патологического состояния реактивности сердечно-сосудистой системы плода подвергается сомнению.

В качестве расширенной оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода предложено использовать акустическую пробу, при которой изменение частоты сердцебиений в ответ на дозированный звуковой стимул вызывает реакцию систем управления сердечным ритмом плода.

В течение 10 мин проводят запись КТГ и, если за это время не отмечено акцелераций, приступают к выполнению пробы.

В течение 1–2 с подают звуковой сигнал и этот момент отмечают на ленте кардиомонитора. Звуковой сигнал повторяют 3 раза с интервалом в 1 мин.

Тест считают реактивным, если за последующие 10 мин наблюдаются 2 акцелерации. В противном случае тест считают не-реактивным.

При визуальной интерпретации кардиотокограмм к нормальным признакам показателей антенатальной КТГ относят:

- базальную ЧСС в пределах 110–160 уд./мин;
- вариабельность базального ритма 6–25 уд./мин;
- отсутствие децелераций или наличие спорадических, неглубоких и коротких децелераций;
- наличие двух и более акцелераций за 20 мин записи.

Отклонение от указанных характеристик изучаемых показателей свидетельствует о нарушении реактивности сердечно-сосудистой системы плода.

Наиболее неблагоприятными признаками, указывающими на нарушения состояния плода, являются следующие изменения на записях КТГ:

- тяжелые вариабельные децелерации с урежением ЧСС до 60–70 уд./мин и продолжающиеся более 60 с в сочетании со снижением вариабельности базального ритма, стойкой брадикардией и неполным возвращением ЧСС до исходного уровня;
- пролонгированные децелерации;
- глубокие поздние децелерации и их сочетание со снижением вариабельности базального ритма;
- стабильный ритм при повышенной амплитуде осцилляций;
- синусоидальный ритм продолжительностью более 40% записи;
- трудно интерпретируемый тип ритма.

При ФПН чаще всего патологическим образом изменяется вариабельность базального ритма, вид акцелераций, увеличивается количество и амплитуда децелераций, а их тип изменяется в худшую сторону.

Развитию церебральной ишемии у новорожденных при беременности, осложненной ФПН, чаще всего предшествуют следующие изменения на КТГ: тахикардия более 170 уд./мин; брадикардия ниже 110 уд./мин; синусоидальный тип ритма; перемежающийся тип вариабельности базального ритма; амплитуда

осцилляций менее 5 уд./мин; урежение или отсутствие акцелераций; неполное восстановление ритма после акцелерации или децелерации; увеличение количества децелераций и наличие их переменных форм, а также высокая их амплитуда; увеличение продолжительности децелераций на 90–100%; монотонный ритм и трудно интерпретируемые записи.

Некоторые особенности КТГ обусловлены различными по характеру патологическими воздействиями на функцию фетоплацентарной системы в зависимости от осложнений беременности.

Изменения сердечной деятельности плода при длительно протекающей угрозе прерывания беременности чаще всего проявляются на кардиотокограмме продолжительными участками монотонного ритма, уменьшением количества акцелераций, появлением ранних и поздних децелераций.

При перенашивании беременности, изосерологической несовместимости крови матери и плода, сахарном диабете чаще отмечается брадикардия или тахикардия. При наличии ЗВУР плода обнаружен патологический тип КТГ, характеризующийся появлением различных по продолжительности децелераций, минимальными колебаниями базального ритма, не превышающими 1–5 уд./мин, а также снижением частоты мгновенных осцилляций.

Выявлены некоторые особенности КТГ при поражении центральной нервной системы плода. Снижение вариабельности базального ритма в сочетании с неглубокими вариабельными децелерациями или длительной брадикардией отмечены при анэнцефалии.

Синусоидальный ритм, поздние децелерации в сочетании со снижением вариабельности базального ритма и выраженной брадикардией наблюдаются при тяжелых аномалиях развития центральной нервной системы плода.

Существует мнение о недостаточной информативности КТГ в диагностике нарушений состояния плода, о чем свидетельствует немалое количество ложноположительных результатов в группе с патологическими изменениями на кардиотокограмме при сопоставлении с показателями исхода родов. По другим данным, точность прогноза удовлетворительного состояния новорожден-

ных совпала с результатами КТГ более чем в 90% случаев, что указывает на высокую способность метода в подтверждении нормального состояния плода. Однако это не является признаком недостатка метода КТГ, а всего лишь свидетельствует о низкой информативности различных подходов к анализу кардиотокограммы.

Одним из наиболее актуальных вопросов кардиотокографического мониторинга является интерпретация полученных при исследовании данных. В настоящее время существующие способы оценки состояния плода по данным КТГ можно условно разделить на две группы.

Одну группу составляют методы компьютерной оценки записи КТГ с использованием встроенного в кардиомонитор специального процессора или с применением дополнительной ЭВМ. При этом, как правило, используют дорогостоящую аппаратуру и специально созданные для этой цели компьютерные программы.

Такой способ расшифровки данных КТГ отличается рядом преимуществ: объективностью оценки состояния плода, отсутствием субъективного анализа, уменьшением затрат времени на проведение исследования, исключением влияния фазы сна плода на конечный результат, возможностью сохранения и последующего быстрого воспроизведения записей КТГ и расчетных показателей. Компьютерный анализ КТГ подтверждает, что в прогностическом отношении наиболее информативными являются: базальный ритм и его вариабельность, характеристика акцелераций и децелераций.

Вторую группу представляют наиболее простые, доступные и широко применяемые методы визуального анализа, часто с использованием оценки показателей КТГ в баллах. В настоящее время применяют различные шкалы для оценки антенатальной КТГ. Среди них наиболее распространены шкалы, предложенные W. Fischer и соавт. в 1976 г., E.C. Готье и соавт. в 1982 г., а также их различные модификации.

Следует подчеркнуть, что КТГ представляет собой только дополнительный инструментальный метод диагностики.

Заключение о результатах КТГ позволяет судить только о характере реактивности сердечно-сосудистой системы плода и не является диагнозом.

Результаты однократного исследования дают только косвенное представление о состоянии плода с момента исследования не более чем на сутки. В силу различных обстоятельств характер реактивности сердечно-сосудистой системы плода может изменяться и за более короткое время.

#### **3.4.3. Эхографическое исследование в III триместре беременности**

Аntenатальная ультразвуковая диагностика является эффективным методом исследования в III триместре беременности, который используется для определения размеров плода, уточнения срока беременности, оценки состояния фетоплацентарного комплекса, выявления аномалий развития плода и т.д.

Однако это всего лишь дополнительный инструментальный метод диагностики, который в совокупности с клиническими данными и результатами других методов позволяет получить информацию о характере развития и течения беременности.

Обязательное скрининговое эхографическое исследование в III триместре беременности выполняют в 32–34 нед.

Задачи эхографического исследования в эти сроки в большинстве своем сходны с таковыми во II триместре беременности.

К ним добавляется еще одна важная задача, которая заключается в функциональной эхографической оценке состояния плода и его поведенческих реакций, включая двигательную активность, дыхательные движения и тонус. После 37 нед. целесообразно проведение еще одного дополнительного эхографического исследования для уточнения положения и предлежания плода, оценки его предполагаемой массы, функциональной оценки состояния плода и выполнение доплерографии.

Подтверждением прогрессирующей беременности при УЗИ является визуализация сердцебиений плода и его двигательной активности.

Для оценки соответствия фетометрических показателей гестационному сроку и выявления задержки внутриутробного развития плода обычно определяют: поперечный и продольный размеры головы плода или длину ее окружности, межполушар-

ный размер мозжечка, средний диаметр живота или длину его окружности, длину бедренной, плечевой и большеберцовой костей и другие биометрические показатели. На основании фетометрических показателей возможно вычисление предполагаемой массы и длины плода.

В рамках диагностики ЗВУР плода важно определить размеры его головы, так как при отставании развития плода его головной мозг продолжает увеличиваться, несмотря на то, что развитие других частей тела замедляется. Однако при особо длительной и выраженной гипоксии замедляется развитие и головного мозга плода.

Следует установить также и размеры живота плода. Это обусловлено тем, что при ЗВУР происходит их отставание от соответствующих нормативов за счет уменьшения размеров печени и снижения толщины подкожной жировой клетчатки.

Обязательным является измерение и длины конечностей плода. Глубокое и длительное нарушение кровоснабжения плода сопровождается угнетением роста эпифизов костей, что приводит к уменьшению их длины.

Для повышения эффективности диагностики необходимо использовать дополнительные параметры при измерении головы плода, туловища (средний диаметр грудной клетки), конечностей плода (длина лучевой и локтевой костей, ширина лопатки, длина стопы).

Определение предполагаемой массы плода в диагностике ЗВУР также имеет важное практическое значение. Расчет предполагаемой массы плода осуществляют на основании данных фетометрии. С этой целью предложено использование различных формул.

Эхографическим признаком симметричной формы ЗВУР является пропорциональное уменьшение фетометрических параметров до уровня ниже индивидуальных колебаний для данного срока беременности. Для диагностики этой формы ЗВУР плода необходимо знать истинный срок беременности.

При асимметричной форме ЗВУР плода основным диагностическим признаком служит отставание размеров туловища плода от нормативных показателей, характерных для данного срока беременности. Величина размеров головы и конечностей



плода, как правило, соответствуют нормативным значениям. При этом отмечается повышение соотношения длины бедренной кости к окружности живота и окружности головы к окружности живота.

Следует также учитывать, что ЗВУР плода является одним из признаков имеющейся патологии, которая сопровождается и другими патологическими признаками.

В некоторых случаях имеет место непропорциональное отставание фетометрических показателей от нормативных значений. При этом наблюдается преимущественное отставание размеров туловища плода, а размеры головы и конечностей снижены в меньшей степени, что квалифицируется как «смешанная форма ЗВУР» и сопровождается наиболее высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов.

Одновременно проводят оценку анатомии плода для выявления аномалий его развития маркеров этих аномалий, или других видов поражений. При их обнаружении пациентку направляют для более углубленной диагностики на втором уровне обследования.

В оценке характера течения беременности существенное значение имеет определение объема околоплодных вод, которое составляет неотъемлемую часть антенатального ультразвукового исследования и служит диагностическим тестом при выявлении беременных группы высокого риска по развитию перинатальной патологии.

Уменьшение околоплодных вод до 500 мл и менее (в конце беременности) считают маловодием, а увеличение более 1500 мл — многоводием.

Уменьшение объема околоплодных вод часто сочетается со ЗВУР плода и является неблагоприятным прогностическим признаком с точки зрения увеличения числа перинатальных потерь. При целом ряде патологических состояний во время беременности (внутриутробное инфицирование, сахарный диабет, отечная форма гемолитической болезни, и др.) имеет место и многоводие. В процессе исследования фиксируют не только сам факт аномального количества околоплодных вод, но и степень выраженности этой патологии, несмотря на значительный элемент субъективности такой диагностики.

Важным диагностическим критерием состояния фетоплацентарного комплекса является определение структуры плаценты на основании эхографической оценки ее степени зрелости в соответствии с классификацией Р.А. Grannum и соавт. (1979). С помощью ультразвукового исследования оценивают также наличие дополнительных патологических включений в структуре плаценты, ее толщину и расположение.

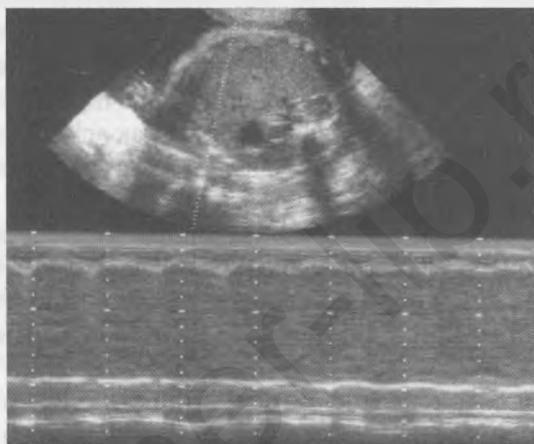


Рис. 26. Дыхательные движения плода. Эхограмма

В качестве показателя функционального состояния фетоплацентарного комплекса определяют дыхательные движения плода (ДДП), которые являются одним из факторов, оказывающих влияние на гемодинамические процессы плода и плаценты (рис. 26). При изучении ДДП оценивают количество и продолжительность их эпизодов, а также частоту и форму дыхательных движений. При нормальном состоянии плода, как правило, выявляют один или большее количество эпизодов ДДП продолжительностью 60 с или более. При этом ДДП имеют нормальную форму, а их частота составляет 40–65 в 1 мин.

Снижение частоты ДДП, укорочение их эпизодов, наличие патологических форм — затрудненных вдохов типа *gasps* (с низкой частотой и амплитудой) или отсутствие ДДП указывают на нарушение состояния плода. Наиболее неблагоприятным прогностическим признаком является появление ДДП типа *gasps* на

фоне длительного апноэ. Изменение ДДП является чувствительным индикатором нарушения гомеостаза плода, так как система регуляции этой функции тесно взаимосвязана с изменением газового состава крови.

Снижение активности ДДП не только является признаком гипоксии, но и свидетельствует о повреждении центральной нервной системы плода и ее незрелости.

Активация ДДП возможна, как компенсаторная реакция на нарастающую гипоксию, по мере прогрессирования которой активация сменяется угнетением ДДП.

Двигательную активность плода (ДАП) изучают на основании определения количества ее эпизодов и характера движений туловищем и конечностями. Кроме регистрации этих показателей, необходимо учитывать такое явление, как беспорядочная повышенная двигательная активность плода, которая является одним из важных признаков нарушения его состояния.

Нормальным считают наличие 3 или большего количества эпизодов ротационных движений туловищем одновременно с конечностями (генерализованные движения) за 30 мин наблюдения. К признакам нарушения состояния плода относят беспорядочную ДАП, уменьшение количества эпизодов ДАП или ее отсутствие, а также наличие только изолированных движений конечностями — негенерализованных движений.

Тонус плода служит важным диагностическим показателем состояния фетоплацентарного комплекса, в связи с тем, что центр регуляции этой функции плода созревает раньше всех остальных, а его нарушения являются одним из признаков декомпенсации фетоплацентарной системы. Тонус плода расценивают как его способность при физиологическом состоянии в процессе движения разгибать конечности и/или позвоночник с последующим полным возвращением в исходное положение сгибания.

Если в процессе движения плода происходит разгибание конечностей и позвоночника с неполным возвращением в исходное положение сгибания или определяется разогнутое положение конечностей и/или позвоночника плода за 30 мин наблюдения, то такое состояние расценивают как патологическое.

Снижение тонуса плода свидетельствует о выраженной гипоксии и является крайне неблагоприятным прогностическим

признаком. В подавляющем большинстве таких случаев отмечаются высокая перинатальная заболеваемость и смертность.

Наиболее неблагоприятными патологическими признаками, указывающими на неблагоприятное состояние фетоплацентарного комплекса являются:

- ЗВУР плода (особенно по симметричному типу);
- нарушение формы дыхательных движений, укорочение их эпизодов или их отсутствие;
- угнетение двигательной активности в виде негенерализованных движений, укорочения их эпизодов или отсутствие ДАП;
- снижение тонуса плода;
- несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку и изменение ее толщины;
- аномальное количество околоплодных вод (особенно маловодие).

Применение в ультразвуковой диагностике аппаратуры, работа которой основана на эффекте Допплера, позволяет изучать состояние маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотока.

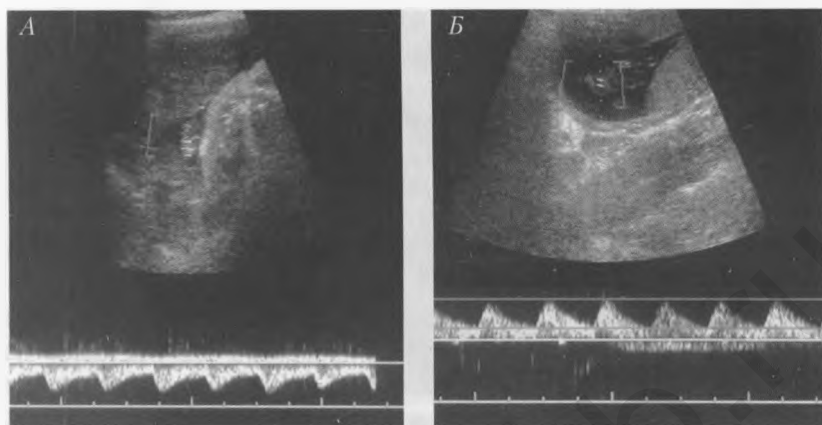
Для качественного анализа состояния кровотока и оценки его интенсивности в процессе исследования определяют индексы сосудистого сопротивления.

Кроме качественного анализа кровотока, возможно определение количественных показателей, таких как абсолютная скорость движения крови в сосуде или объемная скорость кровотока.

В зависимости от степени выраженности сопутствующих осложнений при беременности происходят те или иные нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного и фетоплацентарного бассейнов. Характер гемодинамики в артериях пуповины позволяет судить о состоянии фетоплацентарного кровотока (ФПК) и о микроциркуляции в плодовой части плаценты.

Адекватная васкуляризация терминальных ворсин и развитие сосудистого русла плодовой части плаценты при нормальном течении беременности обуславливает снижение сосудистой резистентности в артериях пуповины и в их ветвях (рис. 27, А).

Морфофункциональные изменения при ФПН приводят к уменьшению васкуляризации терминальных ворсин, что вле-



**Рис. 27.** Кровоток в артериях пуповины. Эхограммы:

*А* — нормальный кровоток в артериях пуповины; *Б* — сниженный кровоток в артериях пуповины

чет за собой повышение периферического сосудистого сопротивления и снижение диастолического кровотока в артериях пуповины (рис. 27, *Б*).

Повышение сосудистого сопротивления в терминальных ветвях артерий пуповины при ФПН происходит на 2–3 нед. раньше, чем в самих артериях. В этой связи целесообразно проводить доплерографическое исследование внутриплацентарного кровотока у беременных группы высокого риска.

Изменения кровотока, определяемые в грудной части аорты плода, отражают состояние компенсаторно-приспособительных механизмов его центральной гемодинамики при патологии беременности.

Повышение периферического сосудистого сопротивления в аорте плода при осложненном течении беременности обусловлено как нарушением васкуляризации концевых ворсин плаценты, так и спазмом сосудов плода в ответ на гипоксию (рис. 28).

Нарушения кровотока в аорте плода возникают вторично по отношению к артерии пуповины и маточной артерии.

Повышение резистентности сосудов плода, вызванное их спазмом, представляет собой один из компенсаторных механизмов — централизацию кровообращения с преимущественным



Рис. 28. Снижение кровотока в аорте плода. Эхограмма

кроснабжением жизненно важных органов при нарастающей гипоксии и расстройстве метаболизма.

При развитии ФПН в мозговых артериях плода происходят противоположные изменения состояния кровотока по сравнению с аортой и артерией пуповины. Скорость диастолического кровотока в мозговых сосудах сначала остается неизменной, а затем увеличивается. Нарастание гипоксии плода приводит к снижению резистентности сосудов головного мозга, обеспечивая его адекватную оксигенацию.

Принимая во внимание, что по вене пуповины, венозному протоку и нижней полой вене осуществляется доставка оксигенированной крови в организм плода, исследование венозного кровотока имеет важное значение в оценке плодовой гемодинамики. С этой целью проводят количественную оценку параметров скорости кровотока в интраабдоминальном отделе вены пуповины и качественный анализ кровотока в венозном протоке и в нижней полой вене плода. При гипоксии и ФПН происходит перераспределение венозного возврата, что находит соответствующее отражение в изменении изучаемых показателей венозного кровотока плода, и в первую очередь в венозном протоке.

Выраженные изменения венозной гемодинамики происходят вторично по отношению к перераспределению артериального кровотока и проявляются, как правило, при централизации кровотока и критических нарушениях ФПК.

Для диагностики нарушения МПК проводят исследования в маточных артериях с двух сторон.

Характерными признаками нарушения кровообращения в маточных артериях являются снижение диастолического кровотока и наличие дикротической выемки в фазе ранней диастолы (рис. 29). Повышение сосудистого сопротивления в маточных артериях связано с сохранением мышечно-эластического слоя в миометриальных сегментах спиральных артерий вследствие патологии второй волны инвазии цитотрофобласта.

**Рис. 29.** Снижение кровотока в маточных артериях. Эхограмма



Расстройства кровотока в спиральных артериях возникают раньше, чем в маточных артериях. Наиболее часто подобные изменения выявляются при ФПН и гестозе, артериальной гипертензии, сопровождающейся ЗВУР плода и гипоксией.

Следует учитывать, что бассейн маточных артерий является составной частью системы кровообращения организма в целом. Причины нарушения кровотока в маточных артериях тесно вза-

имосвязаны с дезадаптацией организма женщины к развивающейся беременности, что приводит к расстройству системного кровообращения.

Выделяют также критические показатели ФПК, к которым относят нулевой и ретроградный диастолические компоненты, выявляемые первоначально только в артерии пуповины, а при дальнейшем усугублении состояния плода и в его аорте (рис. 30).



Рис. 30. Критический кровоток в артериях пуповины. Эхограмма

Критические показатели кровотока возникают вследствие остановки поступательного движения крови в фазу диастолы (нулевые значения) или изменения движения потока крови на противоположное (ретроградный кровоток).

Подобная ситуация складывается на фоне значительного повышения сосудистой резистентности плаценты при декомпенсированной ФПН и, как правило, сопровождается централизацией плодового кровообращения.

В подавляющем большинстве наблюдений при критических показателях гемодинамики у плода выявляются выраженная гипоксия и ацидоз.

В зависимости от этиологических факторов нарушение кровообращения в системе мать—плацента—плод может иметь некоторые характерные особенности. При наличии гестоза наи-



более существенные изменения в первую очередь выявляются в маточных артериях. Нарастание тяжести этого осложнения вовлекает в патологический процесс ФПК, о чем свидетельствует снижение диастолической скорости кровотока в артерии пуповины.

Нарушения состояния плода при перенашивании, сахарном диабете и резус-конфликтной беременности чаще характеризуются первичным изменением ФПК, что сопровождается снижением диастолической скорости кровотока в артериях пуповины и в аорте плода.

Информативность доплерографии повышается при использовании цветного доплеровского картирования, которое позволяет быстро и точно обнаружить любой необходимый для исследования сосуд и произвести объективную диагностику состояния кровотока.

С помощью этого метода значительно расширяются диагностические возможности для выявления сосудистых нарушений в плаценте, патологии пуповины, ее обвития, определения характера пороков развития сердца и мозга плода.

Гемодинамические нарушения в системе мать—плацента—плод при ФПН характеризуются определенной закономерностью и последовательностью развития.

На начальном этапе чаще всего первым вовлекается в патологический процесс МПК. Гемодинамика плода и плодово-плацентарное кровообращение сразу не изменяются, так как обладают определенным адаптационным потенциалом, обеспечивающим необходимые условия для роста и развития плода. Соответствующая комплексная терапия позволяет избежать перинатальных осложнений и добиться благоприятного исхода беременности.

Прогрессирование ФПН сопряжено с поражением сосудов терминальных ворсин, снижением плацентарной перфузии и увеличением периферического сосудистого сопротивления со стороны плодовой части плаценты. Происходит нарушение ФПК, выражающееся в снижении диастолического кровотока в артерии пуповины. Показатели кровотока в аорте плода и в мозговых артериях продолжают оставаться в пределах нормы.

Нарастание тяжести ФПН приводит к дальнейшему ухудшению кровотока в артерии пуповины. В патологический про-

цесс вовлекается также гемодинамика плода, которая характеризуется признаками снижения объемной скорости кровотока в вене пуповины и в аорте плода. Отражением возрастающего периферического сопротивления является увеличение индексов сосудистого сопротивления в аорте плода, которое носит вторичный характер по отношению к артерии пуповины. В артериях головного мозга отмечается возрастание диастолической скорости кровотока. Подобные изменения следует расценивать как централизацию гемодинамики плода, которая направлена на обеспечение адекватного кровоснабжения жизненно важных органов.

На этапе истощения компенсаторных возможностей фетоплацентарного комплекса (декомпенсированная ФПН), когда периферическое сопротивление со стороны сосудистой сети плаценты и плода становится непреодолимым, нарушения кровотока в артерии пуповины и в аорте плода характеризуются критическими показателями. Компенсаторные возможности гемодинамики плода резко истощаются, что влечет за собой развитие сердечной недостаточности. Нарастающая гипоксия миокарда и снижение сократительной способности сердца плода проявляются дальнейшим снижением кровотока через клапаны. Созданные условия не позволяют обеспечить дальнейшее развитие плода и приводят к его смерти.

Для более надежной оценки нарушений МПК и ФПК разработана их классификация (Медведев М.В., 1996), в которой выделены три степени тяжести:

I степень: А — нарушение МПК при сохраненном ФПК, Б — нарушение ФПК при сохраненном МПК.

II степень: одновременное нарушение МПК и ФПК, не достигающее критических изменений.

III степень: критические нарушения ФПК при сохраненном или нарушенном МПК.

#### **3.4.4. Клинико-лабораторное обследование беременных в III триместре**

В III триместре беременности проводят следующие лабораторные исследования:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови — определение в сыворотке крови: билирубина (общий и прямой), белка, глюкозы, мочевины, креатинина, активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы;
- по показаниям: гемостазиограмма (тромбоэластограмма, определение уровня фибриногена, агрегация тромбоцитов, определение растворимых комплексов фибрин-мономеров и продуктов деградации фибриногена);
- по показаниям: определение волчаночного антикоагулянта. Определение спектра антител к фосфолипидам. Определение маркеров антифосфолипидного синдрома ( $\beta_2$ -гликопротеин, к аннексину V, к протромбину);
- по показаниям: исследование на наличие наследственной тромбофилии (дефицит антитромбина III, APC-резистентность и мутация FV-Leiden, дефицит протеинов C и S, мутация гена протромбина G20202A, мутация гена MTHFR C667T и др.);
- по показаниям: исследование уровня гомоцистеина в сыворотке крови;
- клинический анализ мочи (при каждом посещении врача);
- по показаниям: определение уровня 17-КС в суточной моче;
- по показаниям: определение уровня тиреоидного гормона в сыворотке крови;
- по показаниям: определение уровня свободного тироксина в сыворотке крови;
- исследование мазка методом ПЦР на уреоплазму, микоплазму, хламидии, ЦМВ, ВПГ, ВПЧ.
- определения в сыворотке крови антител к ЦМВ и ВПГ I-го и 2-го типа, к токсоплазмозу и краснухе.

### 3.5. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

*Преждевременными родами* называют рождение ребенка в 22–37 полных недель беременности (т.е. 259 дней от последней менструации).

В нашей стране преждевременными родами считают рождение ребенка в сроки 28–37 нед. гестации (196–259 дней).

Самопроизвольное прерывание беременности в сроках 22–27 нед. гестации выделено в отдельную категорию. Смерть новорожденного в эти сроки не регистрируется в показателях смертности, если он не прожил 7 дней после родов, что объясняет определенные различия в статистике данных российских и зарубежных авторов.

Частота преждевременных родов составляет 7–10% от всех родов и в течение многих лет остается стабильной.

Причинами перинатальной смертности (ПС) в 50–70% случаев являются осложнения, обусловленные преждевременными родами.

Выделяют разную степень риска для новорожденных в зависимости от массы тела при рождении:

2500–1500 г

1500–1000 г — расстройства слуха, зрения

1000–500 г — трудности в процессе обучения и образования.

*Факторы риска преждевременных родов:*

- низкий социально-экономический уровень жизни пациентки, неблагоприятные условия труда;
- возраст (меньше 18 лет и старше 30 лет);
- интоксикация (курение, наркотики);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (преждевременные роды в анамнезе увеличивают их риск при последующей беременности в 4 раза, при 2 преждевременных родах — в 6 раз);
- внутриутробная инфекция (хориоамнионит) до 80%;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- преждевременная отслойка плаценты (низко расположенной);
- перерастяжение матки (многоводие, многоплодие, крупный плод);
- пороки развития и локальное поражение матки (двууголая, седловидная, наличие перегородки, миома матки);
- инфекции верхних мочевых путей (пиелонефрит, бактериурия);

### 3.5. Преждевременные роды

---

- хирургические операции во время беременности;
- травмы;
- экстрагенитальные заболевания (артериальная гипертензия, гипертиреоз, анемия, заболевания сердца);
- тромбофилия.

*Классификация преждевременных родов:*

- Преждевременные самопроизвольные роды (самостоятельно возникшие схватки при целом плодном пузыре) — 40–50%.
- Преждевременные самопроизвольные роды (начавшиеся с излития околоплодных вод) — 30–40%.
- Индуцированные преждевременные роды, необходимость прервать беременность — 20%.

*Показания к индуцированному преждевременному прерыванию беременности:*

- тяжелые соматические заболевания матери;
- тяжелые осложнения беременности (гестоз, гепатоз, полиорганная недостаточность);
- пороки развития плода несовместимые с жизнью;
- антенатальная смерть плода;
- прогрессирующее ухудшение состояния плода.

*Диагноз, выделяют:*

- угрожающие преждевременные роды;
- начинающиеся преждевременные роды;
- начавшиеся преждевременные роды.

*Угрожающие преждевременные роды, жалобы:*

- на боли внизу живота и в пояснице;
- ощущение давления, расширения в области половых органов;
- учащенное мочеиспускание.

Регулярная родовая деятельность пока отсутствует, тонус и возбудимость матки повышены.

*При влагалищном исследовании выявляется:*

- длина шейки матки 1,5–2,0 см;
- наружный зев пропускает кончик пальца;
- внутренний зев — закрыт;
- головка плода — низко;
- шейный канал приоткрыт (подтверждение УЗИ).

**Начинающиеся преждевременные роды.** Жалобы на схваткообразные боли внизу живота или регулярные схватки (2 за 10 мин).

Регистрируется регулярная родовая деятельность.

*При влагалищном исследовании выявляется:*

- шейка матки укорочена;
- шейный канал пропускает 1 палец;
- головка низко;
- УЗИ: цервикальный канал расширен до 1 см;
- далее шейка матки укорачивается, сглаживается и раскрывается.

**Начавшиеся преждевременные роды.** Схватки регулярные, шейка матки раскрыта на 3–4 см, подтекание околоплодных вод (или излитие). Остановить роды уже нельзя!

*Специальные методы исследования.*

Оценить степень прогрессирования преждевременных родов:

- есть ли преждевременное излитие ОВ (мазок на элементы ОВ, амниотест);
- исключить преждевременную отслойку плаценты и предлежание плаценты;
- провести оценку состояния плода (УЗИ, КТГ);
- сердцебиение;
- исключить аномалии развития плода и ЗВУР;
- оценить количество и качество ОВ;
- точно определить гестационный возраст плода, массу тела;
- провести нестрессовый тест (КТГ в срок беременности более 32 нед. беременности).

Выявить или исключить признаки инфекции:

- посев мочи на бактериурию;
- бактериологическое исследование и ПЦР отделяемого из нижних половых путей (чаще это гонококк, стрептококк группы В, хламидийная инфекция);
- термометрия;
- клинический анализ крови.

Оценка состояния шейки матки:

### 3.5. Преждевременные роды

---

- до 20 нед. беременности — длина шейки матки variabelьна и не может служить критерием диагностики возникновения преждевременных родов;
- в 22–24 нед. беременности — длина шейки матки 45–35 мм;
- в 32 нед. беременности и более — 35–30 мм;
- укорочение шейки матки до 25 мм и более в 20–30 нед. беременности является показателем риска преждевременных родов.

#### *Дифференциальный диагноз:*

1. Острый аппендицит.
2. Острый пиелонефрит, мочекаменная болезнь.
3. Несостоятельность рубца на матке.
4. Некроз миоматозного узла.

*Основными ориентирами в дифференциальной диагностике являются:*

- особенности жалоб;
- тонус матки;
- состояние шейки матки;
- результаты бимануального исследования;
- оценка дополнительных методов (температура тела, анализ крови, мочи, УЗИ).

#### *Лечение:*

1. Госпитализация.
2. Снижение тонуса и подавление активной сократительной активности матки.
3. Индукция созревания легких плода.

#### *Медикаментозное лечение:*

- $\beta$ -адреномиметики (гексопреналин, салбутамол, фенотерол, тербуталин, гинипрал, партусистен);
- магния сульфат;
- глюкокортикоиды.

#### *Показания и условия применения $\beta$ -миметиков:*

- угрожающие и начинающиеся преждевременные роды;
- целый плодный пузырь;
- отсутствие хориоамнионита;
- открытие маточного зева до 3–4 см;

- живой плод без аномалий развития;
- отсутствие противопоказаний для использования  $\beta$ -адреномиметиков.

*Противопоказания к применению  $\beta$ -миметиков:*

- ССЗ (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардия, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушение ритма сердца);
- гипертиреоз;
- глаукома;
- инсулинозависимый сахарный диабет;
- хориоамнионит (риск генерализации инфекции);
- преждевременная отслойка плаценты;
- подозрение на несостоятельность рубца на матке (возможен безболезненный разрыв);
- эклампсия, преэклампсия;
- пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель плода;
- дистресс плода.

*Побочные эффекты при применении  $\beta$ -миметиков.*

*У матери:*

- гипотония;
- тахикардия, аритмия;
- тремор;
- головная боль;
- тошнота, рвота;
- гипергликемия;
- ишемия миокарда;
- отек легких

*У плода и новорожденного:*

- гипогликемия;
- гипокальциемия;
- гипокалиемия;
- атония кишечника

*Методики введения  $\beta$ -миметиков:*

- *Гексопреналин* — в/в капельно со скоростью 0,3 мкг/мин (8 кап./мин); 1 ампулу — 5 мл (25 мкг гексопреналина) растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Дозу регулируют до снижения тонуса матки с 8 кап. до 15–20 кап. Продолжительность лечения 6–12 ч. За 15–20 мин до окончания в/в введения препарата дают *per os* в дозе 0,5 мг (1 таб.) 4–6 раз в сутки — 14 дней.
- *Салбутамол* — в/в токолиз. Начинают с 10 мкг/мин, каждые 10 мин дозу постепенно увеличивают. Максимально



допустимая доза 45 мкг/мин. Внутри по 2–4 мг 4–6 раз в сутки. Длительность приема 14 дней.

- **Фенотерол.** Для в/в токолиза разводят 2 амп. по 0,5 мг фенотерола в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида (1 мл — 2,5 мкг фенотерола) вводят в/в со скоростью 0,5 мкг/мин. Каждые 10–15 мин дозу увеличивают до достижения эффекта. Средняя скорость введения 16–20 кап./мин. Продолжительность введения 6–8 ч. За 20–30 мин до окончания в/в введения — назначают *per os* препарат в дозе 5 мг (1 таб.) 4–6 раз в сутки (14 дней).
- **Тербуталин.** Разводят в 0,9% растворе хлорида натрия 400 мл (5 мг препарата). Скорость введения 5 мкг/мин. Через 20 мин ее увеличивают на 2,5 мкг до прекращения схваток, не превышая дозу 20 мкг/мин. Затем дозу уменьшают до минимума. Продолжительность инфузии 8 ч. *Per os* препарат принимают по 2,5–5,0 мг 4–6 раз в сутки в течение 14 дней.

В процессе токолиза необходимо контролировать:

- частоту пульса каждые 15 мин;
- артериальное давление;
- уровень глюкозы каждые 4 ч;
- соответствие объема вводимой жидкости и диуреза;
- электролиты в крови 1 раз в сутки;
- аускультация легких каждые 4 ч;
- состояние плода и сократительной активности матки;

Необходимо использование антагонистов кальция (верапамил) для предупреждения побочных явлений. Суточная доза 160–240 мг в 4–6 приемов за 20–40 мин до приема  $\beta$ -адреномиметиков.

**Терапия магния сульфатом.**  $MgSO_4$  — антагонист кальция.

**Противопоказания:**

- нарушение внутрисердечной проводимости;
- миастения;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность.

**Методика лечения магния сульфатом:**

- 4–6 г магния сульфата растворяют в 100 мл 5% раствора глюкозы и вводят в/в капельно за 20–30 мин.;

- далее переходят на поддерживающую дозу 2 г/ч;
- при необходимости дозу увеличивают каждый час на 1 г до максимальной дозы 4–5 г/ч;
- эффективность токолиза 70–90%;
- при угрожающих преждевременных родах в/в капельно вводят раствор  $MgSO_4$  из расчета 20 мл 25% раствора на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы со скоростью 20 кап./мин или в/м 25% раствор 2 раза в сутки по 10 мл.

Токолитическая концентрация препарата в сыворотке составляет 5,5–7,5 мг% (4–8 мэкв/л). В большинстве случаев это достигается при скорости введения 3–4 г/ч.

При проведении токолиза сульфатом магния контролируют:

- артериальное давление;
- диурез;
- коленный рефлекс;
- частоту дыхания;
- состояние плода.

*Другие препараты:*

- индометацин — подавляет синтез простагландинов. Противопоказан при ЗВУР, сроке беременности до 32 нед.;
- нифедипин — вызывает тошноту, головную боль, снижает МПК.

Нельзя применять одновременно с препаратами  $MgSO_4$ , риск — паралич дыхания.

*Профилактика респираторного дистресс-синдрома:*

- сроки проведения 24–34 нед. беременности;
- глюкокортикоиды применяются при отсутствии признаков хориоамнионита.

*Признаки хориоамнионита:*

- температура 37,8 и выше;
- тахикардия 100 уд./мин;
- сердцебиение плода 160 уд./мин;
- болезненность матки при пальпации;
- признаки инфекции околоплодных вод;
- лейкоциты более  $15 \times 10^9/л$ , со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

*Противопоказания к глюкокортикоидам:*

- хориоамнионит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- сахарный диабет;
- нефропатия, нефрит;
- туберкулез;
- эндокардит;
- недостаточность кровообращения.

*Схемы приема:*

- 2 дозы по 12 мг бетаметазона в/м через 24 ч;
- 4 дозы по 6 мг дексаметазона в/м через 12 ч;
- 3 дозы в/м по 4 мг 2 дня.

Оптимальная длительность профилактики 48 ч. Профилактическое действие глюкокортикоидов происходит через 24 ч и длится 7 дней. Польза повторного курса не доказана (!).

Допустимо однократное повторное (через 7 дней) введение глюкокортикоидов при сроке беременности менее 34 нед. беременности и отсутствии признаков зрелости легких плода.

У нас в стране принято назначение глюкокортикоидов внутрь: дексаметазон по 2 мг (4 таб.) 4 раза в день в течение 2 дней.

**Антибактериальная терапия для предупреждения преждевременных родов.** Назначают при выявлении:

- гонококков Нейссера;
- хламидий трахоматис;
- стрептококков группы В;
- бессимптомной бактериурии;
- бактериальном вагинозе;
- трихомонадном вульвовагините.

*Гонококковая инфекция:* цефиксим 400 мг однократно или в/м цефтриаксон 125 мг. При непереносимости этих препаратов — спектиномицин однократно 2 г в/м.

*Хламидийная инфекция:*

- джозамицин по 500 мг 3 раза — 7 дней;
- эритромицин 500 мг 4 раза — 7 дней;
- спирамицин по 3 млн МЕ 3 дня.

*Стрептококк группы В:*

- выбор антибиотика проводят с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (препараты выбора — защищенные пенициллины);

- амоксициллин (клавулановая кислота) — 625 мг 2 раза в сутки или по 375 мг 3 раза в сутки — 3 дня;
- цефуроксим по 250–500 мг 2–3 раза в сутки — 3 дня или цефтибутен по 400 мг 1 раз в сутки — 3 дня;
- фосфомицин трометамол 3 г однократно;
- при отсутствии эффекта от 2 последовательных курсов показана супрессивная терапия.

*Супрессивная терапия:*

- фосфомицин трометамол 3 г каждые 10 дней, или нитрофурантоин 50–100 мг 1 раз в сутки.

*Бессимптомная бактериурия.* Если она обнаруживается при более чем  $10^5$  КОЕ/мл — проводится лечение трехдневным курсом антибактериальной терапии с последующим ежемесячным культуральным исследованием мочи. Проводят пробу на чувствительность микрофлоры к антибиотикам. Препаратами выбора являются защищенные пенициллины (амоксициллин, цефуроксим, фосфомицин трометамол).

*Бактериальный вагиноз* — лечение проводят только во II и III триместрах беременности, при наличии в анамнезе позднего выкидыша или преждевременных родов, признаках угрозы преждевременного прерывания беременности:

- метронидазол по 500 мг 2 раза — 7 дней;
- клиндамицин по 300 мг 2 раза — 7 дней;
- свечи с метронидазолом 500 мг — 6 дней.
- крем, шарики с клиндамицином — 7 дней.

*Трихомонадная инфекция* — лечение проводят только во II и III триместрах беременности. Метронидазол однократно 2 г *per os*.

Назначение антибиотиков при преждевременном излитии околоплодных вод.

Если нет признаков инфекции, желательно продлить беременность, что способствует созреванию легких плода.

*Следует провести обследование:*

- 3-часовая термометрия;
- частота сердечных сокращений (пульс);
- анализ крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг);
- посев из цервикального канала на стрептококк группы В, гонококк, хламидии;

- контроль за состоянием плода (гестационный срок, оценка фетометрических показателей, выявление ЗВУР, КТГ);
- оценка сократительной деятельности матки, состояния шейки матки.

*Показания к родоразрешению:*

- аномалии развития плода, несовместимые с жизнью;
- срок беременности более 34 нед.;
- нарушение состояния плода;
- хориоамнионит.

*Показания к назначению антибиотиков:*

- признаки инфицирования (хориоамнионит, эндометрит после родов);
- профилактически для снижения частоты осложнений у плода (пневмония, сепсис, внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия);
- при колонизации стрептококком группы В — необходимо введение антибиотиков в родах: ампициллин 1–2 г в/в с повторным введением 1 г через 4–6 ч.

*Схемы антибактериальной терапии при преждевременном излитии околоплодных вод.*

- ампициллин 2 г в/в каждые 6 ч в течение 48 ч, далее перорально амоксициллин по 250 мг каждые 8 ч + эритромицин 250 мг каждые 6 ч в/в — 48 ч, с последующим переходом на пероральный прием в суточной дозе 1–2 г;
- ампициллин (сульбактам) по 3 г каждые 6 ч в/в в течение 48 ч. Далее амоксициллин (клавулановая кислота) *per os* каждые 8 ч — 5 дней;
- ампициллин 2 г в/в каждые 4–6 ч в сочетании с эритромицином по 500 мг 4 раза в день;
- амоксициллин (клавулановая кислота) 325 мг 4 раза *per os* в комбинации с эритромицином в суточной дозе 2 г;
- цефалоспорины (цефотаксим, цефокситин, цефоперазон, цефтриаксон в/в до 4 г/сут).
- при кесаревом сечении добавляют метронидазол в/в капельно по 500 мг (100 мл) 2–3 раза в сутки.

*Прогноз.* Выживаемость недоношенных определяется следующими факторами риска:

- гестационный возраст;

- масса тела при рождении;
- у девочек прогноз лучше;
- смертность при тазовом предлежании в 5–7 раз выше, чем при головном;
- способ родоразрешения;
- неблагоприятны — быстрые роды;
- тяжесть ВУИ плода;
- прогноз хуже при многоплодной беременности.

### **3.6. АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ**

Задачами медицинского наблюдения в III триместре беременности являются следующие:

1. Оценка ранее выявленных и дополнительные факторы риска осложненного течения беременности и родов.
2. Прогнозирование и профилактика наиболее частых осложнений — ФПН, гестоза (степень тяжести), угрозы преждевременных родов, инфицирования матери и плода, анемии.
3. Своевременное выявление осложнения беременности и проведение адекватного и эффективного лечения.
4. Рациональная подготовка к родоразрешению (выбор стационара, метод родоразрешения).

Для рационального ведения беременных с осложненным течением беременности целесообразно использовать определенный алгоритм, исходя из степени выраженности осложнения, подтвержденной результатами комплексной диагностики.

Если при обследовании беременных группы высокого риска по развитию ФПН, по данным клинической и эхографической диагностики, а также по результатам доплерографии, КТГ и других результатов исследований не обнаружено диагностических признаков данного осложнения, то дальнейшее ведение этих пациенток целесообразно осуществлять следующим образом. Рекомендуется повторное эхографическое исследование с функциональной оценкой состояния фетоплацентарного комплекса (без фетометрии) и доплерография через 7 дней. Повтор-

ную КТГ выполняют не позднее чем через 5 дней. Проведение указанных диагностических мероприятий и сроки их проведения обусловлены необходимостью своевременно выявить начало проявления осложнения. При необходимости проводят лечение в зависимости от наличия и характера акушерской патологии, сопутствующих заболеваний и результатов обследования.

При выявлении начальной формы осложнения, которая характеризуется соответствующими клиническими данными, результатами эхографической диагностики, а также возможным изолированным нарушением МПК или ФПК (доплерография), начальным нарушением реактивности сердечно-сосудистой системы (КТГ) и соответствующими лабораторными данными, алгоритм ведения беременных заключается в следующем. Беременную следует госпитализировать в стационар. В ряде случаев возможно амбулаторное ведение беременных при условии, что начатое лечение оказывает должный эффект и имеются необходимые условия для выполнения динамической комплексной диагностики. Повторное эхографическое исследование с функциональной оценкой состояния фетоплацентарного комплекса (без фетометрии) выполняют не позднее чем через 5 дней с учетом исходных нарушений. При нарушении только МПК или только ФПК в сочетании с нормальными показателями, КТГ и доплерографию проводят не позднее чем через 5 дней. При сочетании нарушений реактивности сердечно-сосудистой системы плода, показателей КИГ и гемодинамики доплерография, КТГ и КИГ проводят через день. Лечение осуществляют в зависимости от состояния беременной, выявленной акушерской патологии, сопутствующих заболеваний и результатов обследования. Проводимые лечебно-диагностические мероприятия направлены на предотвращение нарастания тяжести осложнения и своевременное выявление перехода начальной формы в более тяжелую форму.

Выявление выраженной формы осложнения, что подтверждается данными клинической диагностики, наличием соответствующих эхографических признаков, изолированным или сочетанным нарушением МПК и ФПК, умеренным нарушением реактивности сердечно-сосудистой системы плода (КТГ) и соответствующими результатами лабораторных тестов, требует

проведения следующих мероприятий. Беременную необходимо срочно госпитализировать в стационар. Динамический эхографический контроль с функциональной оценкой состояния фетоплацентарного комплекса (без фетометрии) осуществляют каждые 3–4 дня. При нарушении только МПК или только ФПК доплерографию проводят через день, а при сочетанном нарушении гемодинамики — ежедневно, так же как КТГ и КИГ. Проводят соответствующее адекватное лечение данного осложнения. Решают вопрос о сроках и способе родоразрешения.

Если имеют место соответствующие клинические и эхографические признаки декомпенсированной формы осложнения и сопутствующие им нарушения МПК и ФПК, включая критические, а также выраженные нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода (КТГ) и лабораторных показателей, следует осуществлять следующие мероприятия. После немедленной госпитализации в стационар необходимо решать вопрос об экстренном родоразрешении путем кесарева сечения. В рамках подготовки к родоразрешению осуществляют мониторинг за состоянием плода (КТГ) и оказывают ему экстренную помощь путем внутривенного капельного введения пациентке соответствующих лекарственных средств.

Представленный алгоритм служит общей схемой мероприятий ведения беременных с различными формами осложнений при беременности.

Окончательная тактика ведения пациентки должна быть выработана не только на основе оценки отдельных показателей состояния фетоплацентарного комплекса, но и с учетом индивидуальных особенностей конкретного клинического наблюдения (срок и осложнения беременности, сопутствующая соматическая патология, результаты дополнительного комплексного обследования, состояние и готовность организма к родам и т.д.).

Проведение профилактических мероприятий в III триместре беременности способствует:

- предупреждению возможных осложнений;
- более позднему их началу в случае непредотвратимости;
- менее продолжительному течению осложнений;
- уменьшению негативного влияния осложнений на состояние фетоплацентарного комплекса;



- поддержанию компенсаторно-приспособительных ресурсов в системе мать—плацента—плод, позволяющих пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения.

Основными направлениями медикаментозной профилактики являются:

- улучшение кровотока в матке и плаценте;
- оптимизация газообмена;
- улучшение реологических и коагуляционных свойств крови;
- нормализация тонуса и сократительной активности матки;
- усиление антиоксидантной защиты матери и плода;
- оптимизация метаболических и обменных процессов.

# 4

## ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

### 4.1. ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОВОЙ СИСТЕМЕ\*

Во время беременности организм матери оптимально насыщен гормонами. Влияние гормональной активности плаценты особенно ярко отражается на изменениях со стороны матки. Длина мышечных волокон матки во время беременности увеличивается в 15 раз, а масса матки возрастает с 50 до 1000 г к сроку родов. В первые недели беременности этот рост осуществляется за счет гиперплазии и гипертрофии мышечных волокон, происходящей таким образом, что матка принимает округлую, а далее овоидную форму с толстыми стенками. Начиная с 20-й недели, рост матки почти прекращается, а увеличение ее размеров происходит за счет растяжения мышечных волокон под механическим воздействием со стороны растущего плода. При растяжении матки ее стенки становятся тоньше. К концу беременности объем полости матки увеличивается более чем в 500 раз.

Наряду с гипертрофией возрастает количество гладкомышечных клеток (процессы пролиферации). Новые мышечные клетки образуются из перицитов — клеток мышечного слоя маточных сосудов. Этот процесс контролируется высоким содержанием эстрогенов и прогестерона, а также ростовыми факторами.

Одновременно происходит увеличение соединительнотканного каркаса матки (за счет усиления продукции экстрацеллюлярного матрикса), который вместе с пучками миометрия создаст прочную и упругую стенку матки.

---

\* Написано совместно с Е.И. Боровковой.

Соединительнотканый каркас обеспечивает быстрое распространение импульсов от одной клетки к другой, обеспечивая деполяризацию мембран и последующее сокращение миоцитов. По мере развития соединительнотканного каркаса сокращения матки учащаются. Вначале они проявляются в виде отдельных сокращений типа схваток Брэкстон—Гикса. Это нерегулярные и безболезненные сокращения в последующем с нарастающей частотой проявляются во второй половине беременности.

Периодическое повышение тонуса матки и нерегулярные сокращения ее отдельных участков обеспечивают отток венозной крови, что в свою очередь оптимизирует приток артериальной крови.

Растяжение матки во время беременности происходит в основном за счет передней стенки, тогда как задняя стенка растягивается мало. Поэтому, если плацента расположена низко по передней стенке матки, она чаще всего подвергается «миграции» (поднимается вверх). При локализации плаценты по задней стенке она практически не подвергается «миграции». Максимальное растяжение матки при физиологическом течении беременности происходит в 30–35 нед., после чего она больше не растягивается.

По мере развития беременности происходят значительные изменения сосудистой системы матки. Сосуды матки удлиняются, штопорообразно извиваются, внутренняя оболочка артерий в области субплацентарной зоны замещается слоем фибриноида.

Мышечные клетки в спиральных артериях почти полностью подвергаются процессам апоптоза. Все эти изменения направлены на улучшение кровотока в субплацентарной зоне и интравиллезных пространствах. По кровоснабжению и кислородному режиму матка при беременности приближается к таким жизненно важным органам, как сердце, печень и мозг.

Маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток мало зависят от изменений в общей системе гемодинамики и характеризуются определенным постоянством, что обеспечивает плоду необходимый гомеостаз.

Миометрий состоит из тонкого наружного слоя с преобладающим продольным расположением мышечных волокон, толстого среднего слоя со сложным переплетением гладкомышечных пучков, содержащего большое количество сосудов разного ка-

либра, и внутреннего слоя из циркулярно расположенных мышечных волокон.

Внутренний слой матки, который также называют «зоной молчания», не сокращается, так как имеет своеобразное расположение. Он довольно тонкий в дне матки, утолщается в области тела и имеет максимальную толщину в шейке, где он сочетается с эластическими и коллагеновыми волокнами.

Ко времени полного созревания плода и к началу интенсивных инволюционных процессов в плаценте (38 нед. беременности) этот внутренний слой, близко соприкасающийся с тканями плода, плаценты и децидуальной оболочкой, как бы отражает синхронную готовность плода и матери к развитию родовой деятельности.

Отсутствие признаков «зрелости» шейки или недостаточная степень ее «созревания» свидетельствуют о нарушении синхронной готовности организма матери или плода к родам.

Чаще всего «незрелая» шейка матки является результатом низкой экспрессии плодовых простагландинов (ПГЕ<sub>1</sub> и ПГЕ<sub>2</sub>) или простагландинов материнского происхождения (ПГФ<sub>2α</sub>).

К концу беременности увеличивается продукция сократительных белков в миометрии, содержание АТФ, накопление фосфорных соединений. Усиливается интенсивность окислительно-восстановительных процессов. На поверхности гладкомышечных клеток, объединенных в пучки, слои, которые ориентированы в продольном, поперечном, косом направлениях, повышается количество α- и β-адреноресепторов. В зависимости от воздействия на них сокращающих или расслабляющих факторов различные отделы матки либо сокращаются (локальный тонус матки), либо расслабляются.

Во время беременности единого синхронного взаимодействия между пучками гладкомышечных клеток нет. Вся матка как бы разделена на зоны, которые независимо друг от друга то сокращаются, то расслабляются в разном темпе и несинхронно по времени. Этим обеспечивается дополнительный механизм освобождения матки от венозной крови и улучшение артериального кровоснабжения.

Только к 38 нед. беременности наблюдается постепенная синхронизация сокращений тела матки и одновременное рас-

слабление нижнего сегмента и шейки матки (т.е. расслабление внутреннего слоя матки).

Эти подготовительные схватки обеспечивают процессы укорочения и постепенного открытия внутреннего зева и шейечного канала («созревание» шейки матки), которые определяются как синдром «зрелой шейки матки» к сроку 38–40 нед. беременности.

В процессе развития беременности из перешейка формируется нижний сегмент матки. Если в I триместре беременности длина перешейка составляет 0,5–1 см, то к концу III триместра она увеличивается до 5 см, а в процессе родов до 10–12 см.

К концу беременности шейка располагается по оси таза, укорочена до 1,5–1,0 см, происходит от периферии к центру. Недостаточное размягчение определяют по симптому «плотный стержень в мягком футляре». Шейечный канал открывается на ширину 0,5–1,0 см (пропускает 1 палец акушера). Имеет место плавный переход шейечного канала в нижний сегмент матки. При недостаточной «зрелости» шейки матки внутренний зев определяется в виде плотного валика.

Сосудистая система матки во время беременности характеризуется повышенной интенсивностью кровообращения. Снабжение матки кровью происходит через анастомозы между артериями матки, яичника и влагалища. На поверхности матки также имеются множественные сосудистые анастомозы.

В результате действия эстрадиола и прогестерона ткань шейки матки размягчается.

Эстрадиол стимулирует рост цилиндрического эпителия шейечного канала, вследствие чего во время беременности нередко формируются псевдоэрозии. Во время беременности цвет шейки матки цианотичный, что обусловлено повышенной васкуляризацией и кровенаполнением. Железы шейки матки расширяются и становятся более разветвленными. Ближе к сроку родов под действием ПГЕ<sub>2</sub> и коллагеназы происходит размягчение шейки матки и ее «созревание», что отражает готовность организма беременной к родам.

В результате гормональных изменений происходит гиперплазия и гипертрофия мышечной и соединительной ткани влагалища. Отмечается также повышение васкуляризации стенок

влагалища. Слизистая оболочка приобретает характерный цианотичный оттенок. Эпителий влагалища под влиянием эстрогенов во время беременности утолщается, активизируется процесс его слущивания, что приводит к увеличению количества отделяемого из влагалища.

Таблица 15

## Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища

Факультативные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы
Грамположительные кокки	Грамположительные кокки
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Peptococcus species</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *	<i>Peptococcus anaerobius</i>
Group D <i>Streptococcus</i>	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>
<i>b-Hemolytic Streptococcus</i>	<i>Peptococcus prevotii</i> *
Другие виды стрептококков	<i>Peptococcus varibilis</i>
Грамположительные палочки	<i>Peptostreptococcus species</i> *
<i>Lactobacillus species</i> *	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Corinebacterium species</i>	Грамотрицательные кокки
Грамотрицательные палочки	<i>Veillonella species</i>
<i>Escherichia coli</i> *	<i>Acidominococcus fermentas</i>
<i>Klebsiella species</i>	Грамположительные палочки
Другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Lactobacillus species</i> *
	<i>Bifidobacterium species</i>
	<i>Clostridium species</i>
	<i>Eubacterium species</i>
	<i>Propionibacterium species</i>
	Грамотрицательные палочки
	<i>Bacteroides melaninogenicus</i> *
	<i>Bacteroides vulgatus</i> *
	<i>Bacteroides species</i> *
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> *
	<i>Fusobacterium species</i> *
	(группа <i>Sphaerophorus</i> )
	<i>Leptotrichia species</i>
	<i>Campylobacter species</i>
	(«anaerobic vibrios»)

\* Микроорганизмы, имеющие наибольшее клиническое значение.

Нормальная микрофлора влагалища у здоровых беременных характеризуется большим разнообразием видов бактерий, жизнедеятельность которых во многом зависит от их способности к адгезии на клетки вагинального эпителия и возможности конкуренции между собой за места обитания и продукты питания.

Влагалищная микрофлора строго индивидуальна и может даже в состоянии нормы подвергаться изменениям. Кроме того, понятие нормы может быть различным для разных возрастных, этнических групп и даже географических зон. В связи с этим возможны варианты нормального микробиоценоза (нормоценоза) влагалища (табл. 15).

Отделяемое влагалища в норме содержит  $10^6$ – $10^{10}$  КОЕ/мл микроорганизмов и состоит из разнообразных видов, число которых может достигать 40 и более, факультативно-анаэробные бактерии составляют  $10^3$ – $10^5$  КОЕ/мл, а анаэробные —  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл (табл. 16). При этом количество анаэробов относится к количеству аэробов как 10:1. На фоне всего видового многообразия ведущее место в вагинальном микроценозе занимают микроаэрофильные *лактобактерии*, число которых может достигать  $10^9$  КОЕ/мл.

Таблица 16

**Степень обсемененности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов у беременных**

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
<i>Микроаэрофильные бактерии</i>	
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^7$ – $10^9$
<i>G. vaginalis</i>	$10^6$
<i>Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии</i>	
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^7$ – $10^9$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$10^3$ – $10^7$
<i>Clostridium spp.</i>	До $10^4$
<i>Propionibacterium spp.</i>	До $10^4$
<i>Mobiluncus spp.</i>	До $10^4$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	$10^3$ – $10^4$
<i>Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии</i>	
<i>Bacteroides spp.</i>	$10^3$ – $10^4$
<i>Prevotella spp.</i>	До $10^4$
<i>Porphyromonas spp.</i>	До $10^3$
<i>Fusobacterium spp.</i>	До $10^3$
<i>Veilonella spp.</i>	До $10^3$
<i>Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии</i>	
<i>Corynebacterium spp.</i>	$10^4$ – $10^5$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$10^3$ – $10^4$

Окончание табл. 16

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
<i>Streptococcus spp.</i>	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>
<i>M. hominis</i>	10 <sup>3</sup>
<i>U. urealyticum</i>	10 <sup>3</sup>
<i>M. fermentas</i>	До 10 <sup>3</sup>
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	10 <sup>4</sup>

Колонизируя слизистую оболочку влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа. Защитные свойства лактобактерий реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, перекись водорода, а также за счет адгезивных свойств. Однако основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность, является способность лактобактерий к кислотообразованию. Молочная кислота образуется в процессе деструкции гликогена вагинального эпителия и определяет кислую реакцию pH вагинального содержимого, которая в норме составляет 3,8–4,5. Лактобактерии продуцируют молочную кислоту в количествах, достаточных для создания выраженной кислой среды вагинального отделяемого и тем самым препятствуют размножению ацидофобных бактерий. Таким образом, определяющим фактором состояния вагинального микроценоза является лактофлора, ее концентрация и совокупность свойств.

Лактобактерии не являются единственной «протективной» составляющей микрофлоры мочеполовых путей. *Бифидобактерии*, входя в состав микроценоза влагалища, как и бактерии рода *Lactobacillus*, относятся к флоре Додерлейн и являются кислотопродуцирующими микроорганизмами, участвуя в поддержании низких значений pH во влагалище. Бифидобактерии адгезируются на поверхности эпителиальных клеток влагалища, способны продуцировать бактериоцины, лизоцим, спирты, что также обеспечивает им участие в создании и поддержании колонизационной резистентности по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам. Кроме того, бифидобактерии



синтезируют аминокислоты и витамины, которые активно используются организмом хозяина в его метаболизме. Наиболее часто встречаются *B. bifidum* и *B. breve* (у 37,5% женщин), *B. adolescentis* (у 25%), *B. longum* (12,5%). Имеются сведения о том, что клеточная стенка бифидобактерий обладает иммуностимулирующей активностью и обеспечивает формирование более выраженного иммунного ответа макроорганизма по отношению к чужеродному агенту.

*Пептострептококки* являются третьей составляющей частью флоры Додерлейн. Количество анаэробных кокков в вагинальном отделяемом составляет  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл. Несмотря на то что пептострептококки составляют часть нормальной флоры женских половых путей, их часто обнаруживают при септических абортах, трубно-яичниковых абсцессах, эндометритах и других тяжело протекающих инфекциях женских половых органов. В ассоциации с другими анаэробными бактериями пептострептококки в большом количестве случаев выделяются при бактериальном вагинозе.

*Пропионобактерии* — комменсалы человеческого организма. За счет вырабатываемых ими органических кислот эти бактерии могут участвовать в поддержании колонизационной резистентности влагалища. Данные микроорганизмы обладают иммуностимулирующими свойствами и выделяются в количествах, не превышающих в норме  $10^4$  КОЕ/мл.

Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus*, в частности янтарная кислота, ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. Количество гарднерелл нередко достигает  $10^6$  КОЕ/мл исследуемого материала. Гарднереллы обладают выраженной способностью к адгезии на поверхности вагинальных эпителиоцитов. *G. vaginalis* могут продуцировать токсичные биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин, являющийся также лейкотоксическим фактором.

Во влагалище здоровых женщин коринебактерии обнаруживаются в количестве  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл, генитальные микоплазмы

и стафилококки встречаются не более  $10^4$  КОЕ/мл. Количество стрептококков в вагинальном отделяемом значительно варьирует и, по разным данным, составляет  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл. Инфицирование новорожденных *S. agalactiae* может произойти во время родов при прохождении через родовые пути в случае преждевременного разрыва плодных оболочек или при акушерских манипуляциях, сопровождающих сложные роды. Стрептококки этого вида способны вызвать тяжелые заболевания органов дыхания, менингит, септицемию, нередко приводящие к летальному исходу. Зеленящие стрептококки могут быть причиной послеоперационных воспалительных осложнений.

Энтеробактерии — *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, а также *P. aeruginosa* встречаются в количестве  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл и могут быть этиологическим агентом урогенитальных инфекционных заболеваний. Грибы рода *Candida* определяются в количестве до  $10^4$  КОЕ/мл, не вызывая патологических процессов. Количество дрожжеподобных грибов может повышаться при беременности. Это связывают с тем, что при физиологической супрессии клеточного иммунитета, происходящей у беременных женщин и направленной на исключение возможности отторжения развивающегося плода, создаются благоприятные условия для роста и размножения дрожжеподобных грибов. Выявлено, что *C. albicans* обладает способностью прикрепляться к вагинальным эпителиоцитам при помощи специальных поверхностных структур, а также вырабатывать глиотоксин, который способен нарушать жизнеспособность и функцию человеческих лейкоцитов. С другой стороны, было обнаружено, что *C. albicans* могут вырабатывать так называемый антинейссерия-фактор, который способен подавлять размножение и колонизацию влагалища *N. gonorrhoeae*.

Таким образом, бактерии — представители нормальной микрофлоры влагалища, тесно взаимодействуя между собой и с клетками вагинального эпителия, создают и поддерживают высокую колонизационную резистентность влагалищного биотопа, но иногда могут стать причиной воспалительных процессов мочеполовых путей. Ввиду того что вагинальная микрофлора, помимо защитной функции, выполняет и ряд других важных функций — ферментативную, витаминообразующую, иммуно-

стимулирующую и др., ее обычно рассматривают как индикатор состояния влагалища.

Видовое разнообразие вагинальной микрофлоры велико, а возможные сочетания микроорганизмов столь многочисленны, что можно говорить лишь о некоторых общих тенденциях. Большинство исследователей считают, что у здоровых женщин, кроме лактобацилл, чаще всего во влагалище обнаруживают непатогенные коринебактерии и коагулазоотрицательные стафилококки — у 60–80% обследованных. Среди облигатно-анаэробных бактерий преобладают *Prevotella*, что связано с их высокой значимостью как этиологических агентов при воспалительных заболеваниях гениталий. Эти бактерии встречаются в низких титрах у 5% здоровых женщин.

Во время беременности морфофункциональные, физиологические и биохимические изменения в половых путях приводят к тому, что вагинальная микрофлора становится более однородной. Под влиянием гормонов желтого тела и плаценты слизистая оболочка влагалища становится особенно толстой. Эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается, синтез гликогена в них осуществляется с максимальной интенсивностью, создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий. По мере развития беременности снижается численность транзитных микроорганизмов и увеличивается количество лактобактерий. В связи с постоянно низкими показателями pH создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзитной группы, таких как генитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы. По мере развития беременности, и особенно к сроку родов, снижается количество аэробных видов, таких как колиформные бактерии, и таких облигатных анаэробов, как бактериоиды и пептострептококки. Эти изменения достигают пика в III триместре беременности, что в последующем снижает вероятность контаминации плода условно-патогенными микроорганизмами при его прохождении через родовые пути. Таким образом, к родам снижается уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании лактобактерий, и ребенок рождается в условиях преобладания ацидофильных бактерий, обеспечивающих колонизационную резистентность родового канала (табл. 17).

**Физиологическое состояние влагалищной экосистемы  
у беременных**

Показатели	Беременность
Уровень эстрогенов	Высокий
Значение pH	Кислое
Окислительно-восстановительный потенциал	Повышен
Содержание гликогена	Очень высокое
Облигатные анаэробы	Не преобладают
Общее количество бактерий	Повышено
Разнообразие микроорганизмов	Понижено

#### 4.2. ИЗМЕНЕНИЯ В МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Во время беременности в молочных железах происходят изменения, направленные на подготовку к последующей лактации. Возрастает кровоснабжение молочных желез. В результате гормональных изменений под действием эстрогенов, прогестерона, плацентарного лактогена происходят пролиферативные процессы в тканях протоков и альвеол. Их количество увеличивается. При этом происходит увеличение объема долек молочных желез. Со второй половины беременности в ткани молочной железы образуются жировые включения. В альвеолах повышается синтез казеина, лактоглобулина и лактальбумина. К концу беременности при надавливании на соски из них выделяется молозиво, богатое иммуноглобулинами.

#### 4.3. ИЗМЕНЕНИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Функция ЦНС претерпевает определенные изменения во время беременности, что проявляется формированием в коре полушарий большого мозга гестационной доминанты, представляющей собой очаг повышенной возбудимости. Возбудимость нижележащих отделов ЦНС и нервного аппарата матки снижена, что обеспечивает ее релаксацию. Незадолго до родов их возбудимость возрастает, что создает благоприятные условия для начала родов.

Матка, как и все внутренние органы, иннервируется вегетативной нервной системой, которая регулирует сокращения, кровоснабжение матки, за исключением плаценты (последа).

Вегетативная система действует автономно, контролируя кровеносные сосуды, сердце, гладкую мускулатуру кишечника, бронхов, мочевого пузыря, матки и других органов. Регулируя активность иннервируемых ею клеток в различных органах, вегетативная нервная система обеспечивает структурно-функциональные изменения в организме беременной.

Во время беременности преобладает активность симпатико-адреналового отдела вегетативной нервной системы. При этом, как правило происходит стимуляция деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, усиливается кровоснабжение почек.

#### 4.4. ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

Физиологические адаптационные изменения в организме беременной оказывают существенное влияние на ее сердечно-сосудистую систему, которая функционирует с повышенной нагрузкой. Это обусловлено:

- появлением нового круга кровообращения в системе мать—плацента—плод;
- увеличением ОЦК;
- возрастанием общей массы тела;
- повышением внутрибрюшного давления.

Происходящие во время беременности изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы направлены на обеспечение жизнедеятельности организма беременной, а также доставки к плоду в должном объеме кислорода и питательных веществ и удаления продуктов его метаболизма.

В ответ на повышенную нагрузку увеличивается масса миокарда, размеры отделов сердца. С увеличением ОЦК сердечный выброс повышается в среднем на 30–40% от величины выброса до беременности. Увеличение этого показателя отмечается уже с 8 нед. беременности. Минутный объем сердца возрастает с началом раннего фетального периода, достигая максимума к концу II триместра (28–32 нед.), составляя 6–7 л/мин. В этот же пери-

од существенно возрастает венозный возврат крови к сердцу, и усиливаются сокращения правого желудочка.

Увеличение ОЦК отмечается с I триместра беременности, достигая максимальных значений в 29–36 нед.

При беременности изменяются как размеры, так и положение сердца. Оно несколько расширяется за счет дилатации и гипертрофии миокарда. Дилатация в области правого предсердно-желудочкового (трикуспидального) клапана может вызывать незначительную регургитацию с появлением систолического шума. Смещение диафрагмы увеличенной маткой сдвигает сердце влево и впереди таким образом, что верхушечный толчок перемещается кнаружи и вверх.

Несмотря на повышенную нагрузку на сердце во время беременности, у здоровых женщин не происходит нарушения ритма сердца. У беременной с заболеваниями сердца и его низкими функциональными резервами повышенная активность может спровоцировать сердечную недостаточность.

Системное артериальное давление во время нормальной беременности не повышается. С 9 нед. беременности артериальное давление снижается на 8–42 мм рт. ст., сохраняясь на этом уровне до середины беременности. Давление в легочном стволе практически остается на неизменном уровне.

Снижение периферического сосудистого сопротивления обусловлено образованием маточного круга кровообращения с низким сопротивлением, а также сосудорасширяющим действием эстрогенов и прогестерона.

Центральное венозное давление не меняется. Особенно высокое венозное давление отмечается в бедренной вене у лежащей на спине пациентки (сдавление маткой нижней полой вены). Поэтому нередко во время беременности возникает варикозное расширение вен малого таза, наружных половых органов и нижних конечностей.

Растяжение вен во время беременности может достигать 150% от исходного уровня. Венозные концы капилляров расширяются, снижая тем самым интенсивность тока крови.

Начиная с середины беременности, в положении женщины лежа на спине увеличенная в размерах матка может сдавливать

нижнюю полую вену и аорту. Сужение просвета нижней полую вены уменьшает венозный возврат крови к сердцу, что приводит к снижению сердечного выброса до 24% от исходного. Большинство женщин могут компенсировать падение ударного объема за счет увеличения. При этом артериальное давление быстро снижается. Кожные покровы становятся бледными с цианотичным оттенком. Отмечается нитевидный пульс. Первой помощью в этой ситуации является изменение положения тела пациентки, которую следует повернуть на правый или левый бок. После этого состояние быстро улучшается, артериальное давление и пульс нормализуются. Если этого не сделать, может наступить смерть плода, а также выраженное ухудшение состояния беременной.

Во время беременности активизируется ренин-ангиотензиновая система. В циркулирующей крови возрастает содержание ангиотензина II, который способствует задержке натрия и воды в организме, увеличивает ОЦК и оказывает вазоконстрикторное действие. Поэтому даже здоровым беременным женщинам следует ограничивать потребление соли и сохранять умеренный водный режим.

#### 4.5. ИЗМЕНЕНИЯ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Система дыхания во время беременности находится в состоянии функционального напряжения, так как потребление кислорода к концу беременности возрастает на 30–40%, а во время схваток в родах до 150–200%.

Во время беременности в системе дыхания происходят следующие изменения:

- учащение дыхания на 10%;
- увеличение дыхательного объема к концу беременности на 30–40%;
- возрастание минутного объема дыхания с 12 нед. до 11 л/мин;
- увеличение альвеолярной вентиляции легких;
- увеличение жизненной емкости легких на 100–200 мл (5%);
- снижение общей емкости легких вследствие высокого стояния диафрагмы;

- увеличение работы дыхательных мышц из-за повышенной потребности в кислороде;
- снижение содержания кислорода в артериальной крови;
- снижение парциального давления углекислого газа на 15–20% в связи с гипервентиляцией.

Изменения со стороны сосудов дыхательных путей (вследствие гормональной перестройки в организме беременной) приводят к капиллярному застою и набуханию слизистой оболочки носа, ротоглотки и трахеи. Во время беременности могут отмечаться симптомы ринита, изменение голоса. Эти симптомы могут усугубляться при перегрузке организма жидкостью, возникновении отеков, гипертензии или гестозе.

Матка при беременности смещает диафрагму вверх на 4 см, однако общая емкость легких изменяется незначительно из-за компенсаторного увеличения переднезаднего и транслатерального размеров грудной клетки, а также увеличения межреберных промежутков. Эти анатомические изменения обусловлены действием гормонов на свойства связочного аппарата. Несмотря на смещение вверх, диафрагма во время дыхания у беременных двигается с большими экскурсиями, чем у небеременных. Дыхание при беременности больше диафрагмальное, нежели грудное, что имеет определенные преимущества при положении пациентки на спине. Одышка, которая часто отмечается при беременности, обусловлена увеличением дыхательного объема, а не частотой дыхания.

Прогрессивное увеличение минутной вентиляции начинается с самых ранних сроков беременности и ко II триместру достигает своего максимального прироста на 50%. Это происходит за счет увеличения дыхательного объема на 40% и увеличения частоты дыхания на 15%. Из-за того, что мертвое пространство остается неизменным, альвеолярная вентиляция к концу беременности становится примерно на 70% выше.

Вследствие увеличения дыхательного объема значительно (на 15–20%) снижается величина парциального давления углекислого газа, и несколько повышается парциальное давление кислорода, что существенно облегчает газообмен между организмом матери и плода.



## 4.6. ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

Изменения в иммунной системе матери при беременности в первую очередь направлены на обеспечение развития антигенно-чужеродного плода, который является аллотрансплантатом для организма матери. Ключевым моментом в развитии нормальной беременности считается распознавание чужеродных антигенов зародыша, кодируемых генами главного (большого) комплекса (локуса) гистосовместимости.

Изменения, происходящие до 16 нед. беременности, направлены на создание благоприятного иммунного фона для имплантации плодного яйца, роста и развития плаценты, а также органогенеза плода. Имунокомпетентные клетки репродуктивной системы и регионарных лимфатических узлов, реагируя на эмбрион, обеспечивают местный иммунитет матки при беременности. Одновременно происходит развитие общих, системных иммунных реакций.

При распознавании антигенов плода антигенраспознающие материнские клетки, которыми являются Т- и В-лимфоциты, сенсибилизируются по отношению к представленным у плода отцовским антигенам. Однако при физиологическом течении беременности в материнском организме этой реакции не происходит, так как параллельно развиваются иммунные механизмы, ограничивающие активность сенсибилизированных клеток и направленные на подавление эффекторного звена иммунитета к отцовским аллоантигенам плода. Клеточным реакциям, направленным на отторжение плода, препятствуют повышение активности супрессорных лимфоцитов и появление «блокирующих» антител.

Растворимые факторы, определяющие феномен сывороточной супрессии иммунного ответа аутологических лимфоцитов, являются блокирующими. Поступая в кровь, они вызывают разные иммуносупрессивные эффекты на различных стадиях развития беременности. Блокирующие антитела не вызывают патологических изменений в плаценте и у плода, так как не попадают к плоду и не циркулируют в его крови. В случае снижения в крови беременных содержания «блокирующих» факторов беременность может прерваться.

Перестройка лимфоидных органов при беременности сопровождается мобилизацией супрессорных клеток. В крови беременных циркулируют гуморальные «блокирующие» факторы и супрессорные лимфоциты, неспецифически угнетающие распознавание аллогенных клеток. Супрессорные лимфоциты обнаруживаются в крови женщин, начиная с 5–8 нед. беременности.

При беременности изменяется соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону супрессии: увеличивается количество Т-супрессоров и уменьшается количество Т-хелперов.

У беременных отмечается угнетение функциональной активности лимфоцитов. Супрессорная активность лимфоцитов у женщин с физиологическим течением беременности наиболее выражена в I и II триместрах и ниже в III триместре.

Угнетение специфических иммунных реакций у беременной частично компенсируется усилением факторов неспецифической защиты организма. Происходит активация системы фагоцитов, усиление хемилюминесцентного ответа нейтрофилов и моноцитов. Увеличение продукции активных форм кислорода у беременных способствует противомикробной защите.

Плацента играет важную роль в обеспечении иммунологической толерантности матери к плоду, выполняя функцию иммунорегуляторного барьера. Плацента продуцирует различные активные вещества (гормоны, лимфокины), которые угнетают антигенраспознающую функцию Т-лимфоцитов и генерацию цитолитических Т-лимфоцитов. Кроме того, в плаценте концентрируются супрессорные клетки и фиксируются аллоиммунные комплексы.

Функционирование плаценты в качестве иммунологического барьера обусловлено локальными иммунорегуляторными реакциями на границе мать—плод благодаря наличию антигенов гистосовместимости.

Материнские HLA-антитела, связавшись с антигенами, фиксируются на плаценте, что не позволяет им попадать в кровотоки плода.

Рецепторы, локализованные в основном на мембранах синцитиотрофобласта, связывают материнские антитела, способствуя их транспорту к плоду и созданию у него пассивного им-

мунитета. Расположенные в строме плаценты рецепторы при связывании комплексов антиген — антитело защищают плод от опасных иммунных комплексов. Фиксация антител на плаценте ингибирует активность цитотоксических лимфоцитов.

Отсутствие реакций, направленных на отторжение плода, связывают со способностью клеток трофобласта регулировать экспрессию генов 1-го класса и угнетать экспрессию генов 2-го класса комплекса гистосовместимости. Экспрессия антигенов 2-го класса комплекса гистосовместимости представляет опасность для развития беременности.

В трофобласте с самых ранних сроков беременности вырабатывается множество иммунологически активных веществ. Они оказывают в большей степени локальную, чем системную, иммуносупрессию. Функциональная активность иммунокомпетентных клеток, в частности присутствующих в плаценте, обуславливается секрецией ими цитокинов — медиаторов межклеточного взаимодействия, продуцирующихся в ответ на антигенные или митогенные воздействия, и экспрессией на мембранах клеток рецепторов, отвечающих на продуцируемые белки. Уровень секреции ИЛ-1, с которого начинается процесс продукции иммунорегуляторных цитокинов, при физиологическом течении беременности изменяется в критические периоды развития плода. Отмечено снижение продукции ИЛ-1 в сроки 7–8 и 12–16 нед. беременности и увеличение в сроки 6–8, 18–25 и 38–40 нед. беременности.

Важная роль в предотвращении отторжения плода придается иммуносупрессивному белку ТУ6. Этот белок вызывает антипролиферативный эндокринный эффект и вызывает апоптоз клеток, его экспрессирующих. Мембранная форма этого белка включается в процессы апоптоза, а растворимая форма поддерживает иммунную супрессию и толерантность с помощью цитокиноподобной активности.

Одним из важнейших медиаторов при беременности является ИЛ-2, который необходим для нормального течения процессов, связанных с плацентацией, так как участвует в созревании и функционировании клеток трофобласта. Достоверное снижение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (без нарушения продукции самого ИЛ-2) зарегистрировано в I триместре беременности.

К числу иммуносупрессивных полипептидов, продуцируемых клетками репродуктивной системы, относится фактор некроза опухоли, который обнаруживается в больших количествах в период раннего органогенеза.

Таким образом, в изменения иммунной системы, возникающие в организме беременной, вовлекаются как клеточное, так и гуморальное ее звенья. Могут изменяться количественные показатели иммунокомпетентных клеток и их функциональные свойства, активируются супрессорные механизмы, продуцируются «блокирующие» факторы.

Среди факторов, обеспечивающих иммунологическую защиту плода и нормальное течение беременности, значительную роль играют фибриноидный и сиаловый слои, которые регулируют процессы перехода антител к внутренним структурам плаценты, что препятствует инвазии цитотоксических Т-клеток.

В самые ранние сроки после оплодотворения плодное яйцо начинает вырабатывать фактор ранней беременности, регулирующий процесс имплантации blastоцисты и обладающий иммуносупрессивным действием.

В системной супрессии иммунитета принимает участие ряд гормонов, уровни которых во время беременности значительно повышены.

Хорионический гонадотропин обладает иммуносупрессивными свойствами в отношении пролиферации лимфоцитов. Кроме того, он изменяет функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

Плацентарный лактоген, являясь одним из основных гормонов беременности, обладает способностью угнетать пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов на митогены.

Прогестерон и эстрогены оказывают локальное паракринное иммуносупрессивное действие на цитотоксические клетки. Этот эффект предотвращает раннюю сенсibilизацию матери к отцовским антигенам, которые экспрессируются позже на трофобласте.

С ранних сроков беременности плацента продуцирует множество белков. Из плаценты выделен ряд белков — трофобластический гликопротеид,  $\alpha_2$ -микроглобулин фертильности, плацен-

тарный  $\alpha_1$ -микроглобулин, обладающие иммуносупрессивной активностью.

Таким образом, эволюционно-приспособительные механизмы, позволяющие вынашивать аллогенный плод, обусловлены взаимодействием между иммунной системой матери, плацентой и гуморальными факторами, включая антитела, медиаторы межклеточного взаимодействия, белки и гормоны.

### **4.7. ИЗМЕНЕНИЯ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ**

При беременности отмечается гипотония желудочно-кишечного тракта, как вследствие соответствующих нейрогормональных изменений, так и в результате топографического воздействия со стороны увеличивающейся в размерах матки.

Увеличенная матка вызывает смещение желудка и кишечника. Желудок, в отличие от его естественной горизонтальной позиции, приобретает вертикальное положение, смещается кверху и кзади. Снижается его тонус, затрудняется эвакуация пищи. Механические факторы ведут к повышению внутрижелудочного давления и смещению угла гастроинтестинального соединения кпереди, что увеличивает вероятность рефлюкса.

Вследствие гипотонического воздействия прогестерона на гладкую мускулатуру кишечника у беременных нередко отмечаются запоры. Увеличивается всасывание в кишечнике микроэлементов, воды, питательных веществ.

В первые месяцы беременности отмечается увеличение аппетита, что позже становится обычным явлением. Нередко наблюдаются различные вкусовые извращения или появляются определенные вкусовые прихоти, что связано с гормональными изменениями, а также со снижением секреторной функции желудочно-кишечного тракта. Может иметь место изжога, тошнота или рвота.

Со стороны печени гистологических изменений нет. Однако происходит увеличение ее функциональной активности. Изменяется интенсивность липидного обмена, что выражается развитием липемии, холестеринемии, значительным снижением в

крови содержания эфиров холестерина, что свидетельствует о повышении синтетической функции печени.

Отмечается снижение количества гликогена в печени, что обусловлено интенсивным переносом глюкозы из организма матери к плоду.

Изменяется и белковообразующая функция печени, что становится значительно выраженным со второй половины беременности, когда происходит снижение концентрации общего белка в крови до 60 г/л. При этом отмечается снижение концентрации альбуминов и повышение уровня глобулинов.

Происходит также увеличение активности АсАТ, щелочной фосфатазы. В конце беременности повышается содержание билирубина в сыворотке крови.

Усиливаются также процессы инактивации эстрогенов и других стероидных гормонов, синтезируемых плацентой. Незначительно снижается детоксикационная функция печени.

Беременность предрасполагает к возникновению нарушений со стороны желчного пузыря. Прогестерон оказывает релаксирующее влияние на сфинктер желчного пузыря. При этом снижается перистальтика желчевыводящих путей, что приводит к нарушению оттока желчи из желчного пузыря, застою желчи. Происходящие изменения приводят к холестазу, что создает благоприятные условия для развития холелитиаза.

#### **4.8. ИЗМЕНЕНИЯ В МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ**

У беременных женщин отмечается увеличение почек. Их размер по длине возрастает на 1,5–2 см и достигает 9–12 см. Уже в начале беременности чашечно-лоханочная система расширяется в связи с гиперпрогестинемией. Дилатация может достигать значительных размеров и, как правило, бывает асимметричной, обычно больше выражена справа. Расширение верхних отделов мочевых путей является фактором, способствующим развитию мочевой инфекции и пиелонефрита у беременных.

Уже в ранние сроки беременности возрастают скорости почечного кровотока (на 25–35%) и клубочковой фильтрации (на 35–50%), снижаясь только непосредственно перед родами. Из-

менения почечной гемодинамики сопровождаются снижением сыровоточного уровня продуктов азотистого метаболизма.

Нормальные значения концентрации креатинина во время беременности не превышают 70 мкмоль/л, азота мочевины — 43 ммоль/л, мочевой кислоты — 0,27 ммоль/л. Нормальные значения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по формуле Кокрофта, у беременных составляют 120–150 мл/мин.

Увеличение скорости клубочковой фильтрации не сопровождается повышением канальцевой реабсорбции, поэтому во время беременности в моче могут появляться различные вещества, которые отсутствуют в ней у небеременных женщин. Так, иногда развиваются физиологическая протеинурия и глюкозурия. Уровень физиологической протеинурии у беременных при использовании количественных методов ее определения (измерение оптической плотности на фотоэлектроколориметре после добавления сульфосалициловой кислоты) не превышает 0,3 г/сут. Что касается глюкозурии, то ее значения могут достигать высоких цифр без существенных изменений концентрации глюкозы в крови. У беременных увеличивается экскреция бикарбонатов. Это компенсаторная реакция в ответ на развитие дыхательного алкалоза вследствие физиологической гипервентиляции. Моча приобретает устойчивую щелочную реакцию. Щелочная реакция мочи не является проявлением мочевой инфекции, хотя может способствовать ее развитию.

Наиболее существенные изменения происходят в сфере водно-солевого гомеостаза. Вследствие гормональных изменений, прежде всего гиперпродукции минералокортикостероидов, в организме беременной женщины задерживаются натрий и вода. К концу беременности суммарное накопление натрия достигает максимальных значений, что соответствует задержке жидкости до 6 л. Две трети этого количества натрия и его объемного эквивалента распределяются в организме плода, а одна треть — в организме матери. В организме матери натрий накапливается во внеклеточном пространстве равномерно в интерстициальной ткани и сосудистом русле. Ткани становятся гидрофильными, а внутрисосудистый объем возрастает.

Из-за склонности беременных женщин к задержке натрия и воды у них могут развиваться физиологические отеки, особенно

после провоцирующих факторов (злоупотребление солью, физическая перегрузка, жаркая погода). Отличие физиологических отеков от патологических состоит в их эфемерности. Такие отеки нестойкие и легко исчезают после устранения провоцирующего фактора или в состоянии физического покоя, особенно в положении на левом боку. Это положение оптимально для работы почек и способствует улучшению пассажа мочи по мочевым путям.

#### **4.9. ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ**

С самого начала беременности происходит торможение циклической гонадотропной функции гипофиза.

Гормоны периферических эндокринных желез находятся преимущественно в связанном состоянии. Эндокринная функция организма беременной обеспечивается в первую очередь плацентой.

Передняя доля гипофиза увеличивается во время беременности в 2–3 раза. Происходит выраженное снижение ФСГ и ЛГ.

В противоположность гипофизарным гонадотропинам уровень циркулирующего в крови матери пролактина начинает повышаться уже в I триместре и ко времени родов в 10 раз превышает уровень, наблюдающийся до беременности. Основным стимулятором продукции пролактина являются, вероятно, эстрогены, секреция которых плацентой нарастает по мере увеличения сроков беременности. При этом выявлена гиперплазия и гипертрофия лактотрофов гипофиза матери.

Концентрация гипофизарного соматотропного и тиреотропного гормонов сохраняется практически такой же, как и до наступления беременности.

На фоне беременности весь метаболизм в организме, в том числе и функция щитовидной железы, изменяется для обеспечения возрастающих потребностей развивающегося плода. Изменение функционирования щитовидной железы происходит уже с первых недель беременности и проявляется увеличением ее размеров и продукции тиреоидных гормонов на 30–50%. Такое состояние расценивают как физиологический гипертиреоз, развивающийся в результате гиперстимуляции щитовидной железы.



Наиболее мощным ее стимулятором в первой половине беременности является хорионический гонадотропин, схожий по своей структуре с тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза за счет общей  $\alpha$ -субъединицы и в больших количествах способный оказывать ТТГ-подобное действие. Увеличение продукции тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи обуславливает подавление продукции ТТГ, который в норме в первой половине беременности снижен у 20% женщин. Однако при многоплодной беременности, когда уровень ХГ в крови повышен значительно, продукция ТТГ гипофиза подавляется в 100% случаев. Далее по мере увеличения срока беременности происходит снижение количества ХГ и уровень ТТГ возвращается к нормальным значениям, в то время как уровень тиреоидных гормонов остается повышенным до конца беременности и снижается непосредственно перед родами.

Помимо выработки ХГ, на фоне развивающейся беременности происходит увеличение продукции эстрогенов, стимулирующих образование в печени тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Кроме того, увеличивается связывание ТСГ с сиаловыми кислотами, что значительно снижает его клиренс. В результате к 18–20-й неделе уровень ТСГ удваивается и приводит к связыванию дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов. Транзиторное снижение уровня последних вызывает дополнительную стимуляцию щитовидной железы со стороны ТТГ, в результате чего количество свободных фракций Т4 и Т3 в кровотоке сохраняется на нормальном уровне, тогда как уровень общих (связанных + свободных) Т4 и Т3 у всех беременных женщин в норме повышен. Физиологический смысл этого феномена заключается, возможно, в том, что в организме беременной создается дополнительный резерв тиреоидных гормонов.

Формирование и функционирование фетоплацентарного комплекса приводит к отвлечению на себя части гормонов щитовидной железы и йода. В плаценте функционируют дейодиназы. Среди них наибольшей активностью обладает 5-дейодиназа III типа, катализирующая дейодирование матери до реверсивного Т3, который в высокой концентрации содержится в амниотической жидкости, и трансформацию Т3 в Т4, т.е. превращает активные тиреоидные гормоны в биологически не-

активные метаболиты. Высвобождающийся в этой реакции йод может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов. Активное дейодирование тиреоидных гормонов матери и дополнительная потеря йода также служат косвенным стимулятором гормонпродуцирующей функции щитовидной железы. Кроме того, на фоне беременности постепенное увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации приводит к увеличению экскреции йода с мочой, что также обуславливает косвенную стимуляцию щитовидной железы.

Во время беременности происходит повышение функциональной активности коркового вещества надпочечников, что связано с секрецией плацентой адренокортикотропного гормона и кортизоноподобных веществ. Увеличивается количество суммарных (свободных и связанных) кортикостероидов. Это обстоятельство обусловлено тем, что под воздействием эстрогенов в печени усиливается синтез глобулинов, связывающих кортикостероиды, что приводит к уменьшению их утилизации. Кроме того, во время беременности повышается чувствительность к существующему уровню АКТГ.

Плацента проницаема для кортикостероидов как материнского, так и плодового происхождения.

#### **4.10. ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ**

Во время беременности происходит активация всех метаболических процессов, чтобы обеспечить растущие потребности плода, плаценты, матки, а также базальный уровень метаболизма матери.

В процессе развития беременности происходит интенсификация белкового обмена и накопление белковых субстанций в организме для обеспечения растущего плода и жизнедеятельности организма матери пластическим материалом.

Активируется обмен жиров, о чем свидетельствует повышение уровня липидов в сыворотке крови.

Изменяется и метаболизм углеводов. Происходит накопление гликогена в печени, мышцах, матке и плаценте. Метаболиче-

ские потребности плода покрываются усиленным потреблением глюкозы. В ответ на это увеличивается секреция инсулина.

Начиная с 15 нед. беременности, уровень глюкозы у беременных после ночного голодания значительно ниже, чем у небеременных женщин. Оптимальным для беременных является уровень глюкозы 4,4–5,5 ммоль/л. У здоровых небеременных женщин признаки гипогликемии обычно появляются при уровне глюкозы ниже 2,2 ммоль/л. У беременных гипогликемия определяется, когда содержание глюкозы в крови уже ниже 3,3 ммоль/л. Гипогликемия стимулирует высвобождение глюкагона, кортизола и, что важно, катехоламинов.

Выраженные изменения претерпевает минеральный обмен. В организме беременной происходит задержка солей кальция и фосфора, которые затем поступают к плоду и расходуются на построение его костей.

Концентрация железа в сыворотке крови беременной по мере развития беременности снижается, составляя 21 мкмоль/л в I триместре, 14,6 мкмоль/л во II триместре и 10,6 мкмоль/л в III триместре. Снижение концентрации железа обусловлено рядом причин: увеличением ОЦП, возрастающим общим объемом эритроцитов, переходом железа к плоду для синтеза фетального гемоглобина.

В организме матери происходит также задержка калия, натрия, магния, меди. Все эти элементы принимают активное участие в обмене веществ.

При физиологическом течении беременности характерным является задержка жидкости в организме. Изменения водного обмена характеризуются повышением онкотического и осмотического давления в тканях, что обусловлено задержкой альбуминов и натрия. Создаются условия для накопления жидкости в тканях. При этом несколько увеличивается объем внутриклеточной жидкости и в основном возрастает объем внеклеточной жидкости, прежде всего ОЦК. Регуляция водного обмена в первую очередь осуществляется за счет воздействия альдостерона, прогестерона и АДГ.

Для обеспечения нормального течения беременности возрастает интенсивность потребления витаминов, которые необходимы для обеспечения обменных процессов в организме матери

и плода. Витамин Е принимает участие в правильном развитии беременности. Интенсивность потребления железа для синтеза гемоглобина обеспечивается достаточным количеством витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, РР и фолиевой кислоты.

Витамины не синтезируются в организме и поступают только извне с продуктами питания.

Определенные изменения наблюдаются со стороны КОС, что проявляется в виде физиологического метаболического ацидоза и дыхательного алкалоза.

#### **4.11. ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ**

Среди многочисленных изменений, происходящих со стороны крови во время беременности, следует отметить увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Увеличение этого показателя начинается с 10 нед. беременности, постоянно нарастает и достигает своего пика в 36 нед., составляя 25–50% от исходного уровня. Наибольшее увеличение ОЦК сопровождается процессом роста плаценты в I и во II триместрах. Увеличение ОЦК связано с возрастанием объема маточно-плацентарного круга кровообращения, увеличением массы молочных желез и объема венозного русла.

Прирост ОЦК происходит в основном за счет увеличения объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и в меньшей степени за счет объема и количества эритроцитов. Так, объем плазмы возрастает на 35–50% в сравнении с исходным уровнем, а количество эритроцитов, только на 12–15%. Возникающая при этом диспропорция сопровождается тем, что в 26–32 нед. происходит относительное снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, несмотря на их абсолютное увеличение. Это приводит к возникновению олигоцитемической гиповолемии и снижению вязкости крови.

Соотношение между приростом ОЦП и общим объемом эритроцитов, циркулирующих в крови, отражает показатель гематокритного числа, который во время беременности колеблется от 30 до 36%.

Вследствие неравнозначного прироста ОЦП и количества эритроцитов развивается физиологическая анемия, которая ха-

рактеризуется снижением гематокритного числа до 30% и снижением уровня гемоглобина. Уменьшение содержания гемоглобина до 110 г/л является нижней границей нормы для беременных.

В отличие от эритроцитов, количество лейкоцитов во время беременности увеличивается в основном за счет возрастания количества нейтрофилов.

Во время беременности в системе гемостаза происходят адаптационные изменения, с одной стороны, направленные на создание условий для быстрой остановки кровотечения, а с другой — на оптимизацию маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Происходит повышение активности факторов свертывания крови, особенно фибриногена. Фибрин откладывается на стенках сосудов маточно-плацентарного комплекса. Отмечается снижение активности фибринолиза.

Тромбоциты играют важную роль в системе гемостаза. Значительного изменения их количества при нормальном течении беременности не происходит. Процесс тромбообразования с участием тромбоцитов, с одной стороны, регулируется простаглицлином, который продуцируется сосудистой стенкой, является вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, а с другой стороны — тромбоксаном, который является вазоконстриктором и активирует агрегацию тромбоцитов. При нормальном течении беременности существует баланс между простаглицлином и тромбоксаном.

В процессе нормального течения беременности, начиная с 12–13 нед., отмечается повышение уровня ряда факторов свертывания крови (VII, VIII, X) и увеличение уровня фибриногена в плазме.

Снижается активность ингибиторов свертывания крови, к которым относятся антитромбин III и протеин С. Фибринолитическая активность плазмы снижается и становится наименее выраженной в родах. В торможении процесса фибринолиза важную роль играет плацента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутриутробное развитие человека / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. — М.: МДВ, 2006.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова, Ю.И. Барашнева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
4. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод. — М.: Медицина, 1999.
5. Основы перинатологии / Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. — М.: МИА, 2005.
7. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2001.
8. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадовой. — М.: МИА, 2005.
9. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. — М.: МИА, 2005.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. — СПб.: Элби СПб, 2002.
11. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. — М.: МИА, 2004.