

**А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко,  
Е.В. Тимохина, М.А. Карданова**

# **КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДА**

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
2019

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений. . . . .	4
Введение . . . . .	5
<b>Глава 1. Современные представления об этиологии декомпенсированной плацентарной недостаточности и критического состояния плода . . . . .</b>	<b>11</b>
1.1. Современная концепция этиопатогенеза критического состояния плода и понятие о факторах риска . . . . .	11
1.2. Роль факторов роста в развитии нарушений плацентации . . . . .	20
1.3. Значение генных, хромосомных и структурных нарушений при критическом состоянии плода . . . . .	35
1.4. Роль наследственных и приобретенных дефектов гемостаза в развитии декомпенсированной плацентарной недостаточности и критического состояния плода . . . . .	40
1.5. Апоптоз и пролиферация в плаценте при критическом состоянии плода . . . . .	55
1.6. Морфологические изменения в плаценте при декомпенсированной плацентарной недостаточности и критическом состоянии плода . . . . .	62
<b>Глава 2. Прогнозирование и диагностика критического состояния плода . . . . .</b>	<b>67</b>
2.1. Особенности анамнеза матери и течения беременности при критическом состоянии плода . . . . .	67
2.2. Особенности эхографического и доплерометрического исследований . . . . .	79
2.3. Методы оценки сердечной деятельности плода. . . . .	104
<b>Глава 3. Особенности неонатального периода при антенатально диагностированном критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока. Перинатальные исходы . . . . .</b>	<b>114</b>
<b>Глава 4. Акушерская тактика при критическом состоянии плода . . . . .</b>	<b>139</b>
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>158</b>
<b>Литература . . . . .</b>	<b>161</b>

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА**

---

### **1.1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И ПОНЯТИЕ О ФАКТОРАХ РИСКА**

Согласно современной концепции, ПН представляет собой клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. Он представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015).

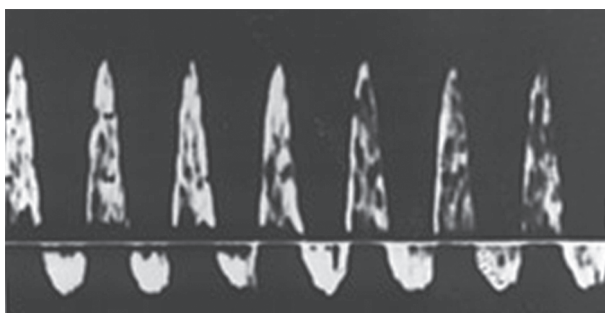
Медико-социальная значимость нарушений функционального состояния плода была установлена в конце XX в. Согласно общепринятой концепции, вся наша постнатальная жизнь является реализацией пренатальной программы физического и психического развития, соматического и репродуктивного здоровья. В связи с этим подготовка родителей, изменение поведения, влияние на управляемые факторы риска, обеспечение «здорового» старта жизни, профилактика антенатальных нарушений состояния плода имеют первостепенное значение. Однако принципиально важной является предгравидарная оценка факторов риска тяжелой ПН и СЗРП, их элиминация или коррекция, так как терапия их по завершении плацентации уже крайне ограничена (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д., Тимохина Е.В., 2015).

Установлено, что у 20,83–33,33% детей, рожденных с задержкой роста, в возрасте до 3 лет сохраняется отставание в физическом развитии, выявляются отклонения нервно-психического статуса и отмечается неврологическая заболеваемость, требующая лечения и реабилитации (Афанасьева Н.В., 2004). В многочисленных научных исследованиях подтверждается, что степень тяжести поражения ЦНС ребенка и показатели детской заболеваемости имеют прямую корреляционную связь со степенью отставания фетометрических параметров и выраженностью нарушений внутриутробных нарушений его состояния (Торчинов А.М., Цахилова Ц.Г., 2007, 2008, 2010; Шалина Р.И., 2008).

На сегодняшний день доказанным является тот факт, что антенатальное нарушение роста и функционального состояния плода оставляет след на всю оставшуюся жизнь. Еще в 1992 г. D.J.P. Barker в своей монографии *Fetal and Infant Origins of Adult Disease* доказал, что у взрослых, родившихся с низкой массой тела, повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также ранней (до 50 лет) смерти от сосудистых катастроф. В дальнейшем многочисленные научные исследования убедительно показали повышение частоты и других социально значимых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, стенокардия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (Barker D.J.P., 2007). Всемирно известный перинатолог F. Manning (2000), развивая теорию D.J.P. Barker, предложил свою интерпретацию «поздних постнатальных» заболеваний, изложив их в своей «Альфа-Омега теории». Автор сделал вывод о том, что своевременная диагностика внутриутробного страдания плода, оптимизация акушерской тактики и сроков родоразрешения могут снизить не только перинатальную смертность, но и многие постнатальные заболевания, включая и те, которые манифестируют лишь в среднем и зрелом возрасте.

В настоящее время во всем мире к **критическим показателям плодово-плацентарного кровотока** относятся наблюдения с нулевым или реверсным диастолическим кровотоком в артерии пуповины и (или) аорте плода (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2014; Merz E., 2004; Chauhan S.P., Beydoun H., 2014; Unterscheider J., O'Donoghue K., Malone F.D., 2015). Введение термина «критическое состояние» было обусловлено тем обстоятельством, что при обнаружении подобных нарушений у плодов с выраженной задержкой внутриутробного развития в среднем в течение 2 нед, по данным литературы, во всех случаях наступила антенатальная гибель. Частота перинатальной смертности при данных изменениях, по данным литературы, колеблется от 7 до 93,8% в зависимости от срока гестации к моменту выявления нарушений.

Впервые о нулевых значениях диастолического кровотока в артерии пуповины сообщили W. McCallum и соавт. в 1978 г. Из пяти наблюдений данной доплерометрической картины в трех произошла антенатальная гибель плода. Хотя в этой работе не было сделано серьезных выводов из-за малого количества наблюдений, она послужила мощным стимулом к проведению последующих исследований во многих перинатальных центрах. Спустя несколько лет были опубликованы первые сообщения из Австралии, Великобритании и Финляндии, где описывались наблюдения с отсутствием конечного диастолического кровотока в аорте плода. P. Jouppila и P. Kirkinen предложили обозначать подобные изменения термином «конечный диастолический блок» (1985), который получил распространение в зарубежной литературе (рис. 1.1). Однако большинство авторов используют термин «отсутствие диастолического кровотока или реверсный диастолический кровотоки в артерии пуповины и (или) аорте плода». Первые наблюдения реверсного кровотока в артерии пуповины описали V. Trudingер и соавт. (1985).



**Рис. 1.1.** Реверсный диастолический компонент кровотока при критическом состоянии плода

Ведущей причиной данного состояния является нарушение маточно-плацентарного кровотока (рис. 1.2).

Последние данные показывают, что дисфункция эндотелия, сужение сосудов и плацентарная ишемия связаны с патологической плацентацией и нарушенным плацентогенезом и могут привести к недостаточности маточно-плацентарного кровотока и прогрессирующему снижению плацентарной перфузии (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2013, 2015; Макацария А.Д., Червенак Ф., Бицадзе В.О., 2015) (см. рис. 1.3).



**Рис. 1.2.** Патогенетические особенности плацентоассоциированных заболеваний (плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, преэклампсии)

В начале I триместра беременности у пациенток группы высокого риска развития ПН происходит неполноценная инвазия трофобласта в миометральный сегмент спиральных артерий. Первичным звеном гемодинамических нарушений при СЗРП являются изменения маточно-плацентарного кровообращения, морфологическую основу которых составляет отсутствие физиологических гестационных изменений спиральных артерий и их спазм (Стрижакова М.А., 1992; Бунин А.Т., 1993).

Вследствие патологических изменений в спиральных артериях миометрия, обеспечивающих нормальное функционирование маточно-плацентарной циркуляции, происходит нарушение кровообращения в межворсинчатом пространстве. Замедление кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве неизменно приводит к сни-



**Рис. 1.3.** Роль дисфункции эндотелия в патогенезе критического состояния плода

жению газообмена между кровью матери и плода. В результате происходящих нарушений циркуляции крови в системе маточно-плацентарного кровообращения развиваются ишемические инфаркты плаценты, в которые вовлекаются целые котиледоны (рис. 1.4, см. цв. вклейку). Естественно, что на этом фоне существенно поражается и капиллярный кровоток в ворсинах хориона (Сидорова И.С., Макаров И.О., 2000). Одной из важных причин расстройства функции плаценты и развития ПН является незрелость ворсинчатого дерева, которая проявляется изменениями всех ее структурных единиц (Милованов А.П., 1999). Действие повреждающих факторов, способствующих развитию ПН, снижают компенсаторно-приспособительные реакции в системе «мать—плацента—плод». Для описания патологических изменений, происходящих в плаценте, при нарушении плацентации, характеризующемся поверхностным эндоваскулярным вторжением цитотрофобласта в спиральные артерии, используют термин «плацентарная васкулопатия». Клинически плацентарная васкулопатия проявляется формированием

СЗРП, преэклампсией, отслойкой плаценты, антенатальной гибелью плода, синдромом отторжения плода и преждевременными родами.

Доказательством служат данные, полученные еще В. Rochelson и соавт. (1987), А.Н. Стрижаковым (1990), которые обнаружили изменение кривых скоростей кровотока в маточных артериях при отсутствии конечно-диастолического кровотока в артерии пуповины. Н. Brar, L. Platt (1989), G. Simonazzi (2013) проанализировали клинические наблюдения, в которых при первом обследовании конечно-диастолический кровоток в артерии пуповины отсутствовал, но при динамическом контроле диастолический компонент появлялся. Авторы считают маловероятным улучшение кровотока за счет регенерации сосудов плодовой части плаценты. По их мнению, подобные нарушения могут быть связаны с обратимым спазмом сосудов плодовой части плаценты или с замедлением нормального формирования ее терминального сосудистого русла. При неосложненном течении беременности кривые скоростей кровотока в артерии пуповины и аорте плода характеризуются непрерывным поступательным движением крови на протяжении всего сердечного цикла с возрастанием скорости кровотока в фазу систолы и постепенным снижением ее в фазу диастолы. По мнению всех авторов, после 16 нед неосложненной беременности не отмечается нулевых или реверсных значений диастолического кровотока в артерии пуповины и аорте плода. Только Р. Reuwer et al. обнаружили отсутствие диастолического кровотока в артерии пуповины до 22 нед неосложненной беременности. Е.В. Тимохина (2012) установила, что при морфологическом исследовании плацент при СЗРП и критическом состоянии плода отмечается высокая частота изменений в межворсинчатом пространстве: старые и свежие инфаркты (13,6%), афункциональные зоны (20,7%), равномерное сужение (11,87%) и тромбоз межворсинчатого пространства (8,63%). При нарастании степени тяжести СЗРП значительно возрастает патология ворсинчатого дерева: от 16% при СЗРП I степени до 91,3% при СЗРП III степени. Сочетанные изменения в межворсинчатом пространстве и ворсинчатом дереве отмечены при СЗРП I степени — в 12%, при СЗРП II степени — в 20%, при СЗРП III степени — в 60% наблюдений.

Отсутствие или ретроградное направление конечно-диастолического кровотока в артерии пуповины отражает нарушение поступательного движения крови в фазу диастолы: движение крови кратковременно прекращается или приобретает обратное направление. Регистрация нулевого или появление ретроградного диастолического кровотока в артериях пуповины является критическим в отношении прогноза жизнедеятельности плода (рис. 1.5, см. цв. вклейку). III степень гемодина-



мических нарушений в системе «мать—плацента—плод» (по классификации Стрижакова А.Н. и соавт., 1987, 2013) представляет собой срыв компенсаторно-приспособительных реакций плода, проявляется выраженной централизацией кровообращения, хроническим синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с вазоконстрикцией сосудов органов желудочно-кишечного тракта и почек и приводит к ишемическим поражениям внутренних органов плода, что клинически в неонатальном периоде может проявляться некротическим энтероколитом, олигоанурией, гематурией, протеинурией и внутричерепными кровоизлияниями, неврологическими осложнениями, респираторным дистресс-синдромом (РДС) (Торчинов А.М., Цахилова Ц.Г., 2007, 2008, 2010; Шалина Р.И., 2008; Wang K.G. et al., 2004; Creasy R.K., Resnik R., 2014) (рис. 1.6, см. цв. вклейку).

По данным литературы, G.A. Hackett и соавт. (1987), в группе с отсутствием диастолического кровотока в аорте плода частота некротического энтероколита в неонатальном периоде составила 27%, а внутричерепных кровоизлияний — 23%. С.V. Lakshmi и соавт. (2013) при сопоставлении статистически сравнимых групп младенцев, рожденных с массой тела менее 1500 г, отметили в группе с нулевым диастолическим кровотоком в артерии пуповины высокую частоту перинатальной смертности (12%), РДС (33%) и кистозной перивентрикулярной лейкомаляции (12%) по сравнению с группой с положительным диастолическим компонентом в артерии пуповины.

Многочисленные этиологические факторы, способствующие формированию ПН, можно разделить на три группы: материнские факторы, плодовые факторы и осложнения беременности. *К материнским факторам* наиболее часто относят: демографические и социально-экономические факторы; вредные привычки; возраст матери моложе 18 лет и старше 37 лет; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; экстрагенитальную патологию: сердечно-сосудистую патологию (артериальная гипертензия, пороки сердца), эндокринную патологию (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), заболевания почек, коагулопатии (генетические и приобретенные тромбофилии), аутоиммунные заболевания [антифосфолипидный синдром (АФС)]; инфекции: заболевания, передающиеся половым путем, очаги хронической инфекции, острую инфекцию во время беременности; пороки развития матки; беременность, наступившую при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Тимохина Е.В., 2012; Буданов П.В., 2013; Сичинава Л.Г., Гугушвили Н.А., 2014; Богачева Н.А., 2014; Макацария А.Д., Червенак Франк, Бицадзе В.О., 2015; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015).

Так называемыми *плодовыми факторами* являются генетические аномалии (геномные, хромосомные, генные), врожденные пороки развития, неиммунная водянка плода.

Наиболее значимыми в генезе критического состояния плодово-плацентарного кровотока и полиорганной недостаточности у плода являются *осложнения беременности*, особенно ПЭ (Торчинов А.М., Пахилова Ц.Г., 2007, 2008, 2010; Шалина Р.И., 2008; Тимохина Е.В., 2012; Макацария А.Д., Червенак Ф., Бицадзе В.О., 2015; Журавлева Е.В., 2015; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015); длительная угроза прерывания беременности; чрезмерная рвота беременных (Гогиянц Г.Г., 2011); многоплодная беременность (Сичинава Л.Г., 2002); резус-изосенсибилизация; патология плаценты и оболочек (предлежание плаценты, синдром амниотических перетяжек) (Милованов А.П., 1999); патология пуповины (оболочечное прикрепление пуповины, предлежание сосудов пуповины, тромбоз сосудов пуповины, обвитие пуповиной, истинные узлы пуповины) (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013). Наиболее часто и с наиболее неблагоприятными перинатальными исходами ПН формируется на фоне ПЭ, при которой ее частота достигает 66,3% (Кулаков В.И. и соавт., 1998; Стрижаков А.Н. и соавт., 1998, 2001, 2003; Курцер М.А., 2001, 2007; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009). Несмотря на успехи современного акушерства и перинатологии, частота ПЭ в России не имеет тенденции к снижению. Характерным является наличие сочетанных форм ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии.

Общность начальных звеньев патогенеза ПЭ и ПН, обусловленная нарушениями ранних этапов становления функциональной системы «мать—плацента—плод», приводит к декомпенсации состояния не только матери, но и плода (Игнатко И.В., 2005; Мусаев З.М. и соавт., 2006; Рыбин М.В., 2007; Стрижаков А.Н. и соавт., 2007; Buhimschi С.С. и соавт., 2005). ПН при ПЭ развивается в 30,6–51,5%, внутриутробная задержка роста плода — в 22,7–43,9%, гипоксия плода — в 28,0–51,5% наблюдений (Maupard S.E. и соавт., 2003). Перинатальная заболеваемость при ПЭ достигает 650–780‰, а смертность — 18–30‰. Общность начальных звеньев патогенеза ПЭ и ПН, обусловленная нарушениями ранних этапов становления функциональной системы «мать—плацента—плод», приводит к существенным нарушениям компенсации состояния матери и плода. Основу патогенеза ПН составляет сосудистая патология микроциркуляторного русла, заключающаяся в отсутствии физиологических гестационных изменений спиральных артерий по причине нарушения процесса инвазии тро-

фобласта в их миометральный сегмент. Это обуславливает их спазм, поскольку сохраняется реакция мышечной стенки на воздействие прессорных агентов (Макацария А.Д., 2006; Сидорова И.С. и соавт., 2006; Genbacev O. et al., 1999; Granger J.P. et al., 2001).

Достаточно высокой (50–60%) является частота хронической ПН у пациенток с вирусной и (или) бактериальной инфекцией; по данным П.В. Буданова (2013) — 34,4%. В исследованиях В.Л. Тютюнника (2002) установлено, что у женщин с обострением инфекционных заболеваний при беременности частота развития хронической недостаточности плаценты составляет 55,2%. Известно, что во время беременности на фоне явления гестационной иммуносупрессии увеличивается заболеваемость острыми вирусными инфекциями и риск активации хронических вирусных инфекций, активации условно-патогенной микрофлоры. При вирусном инфицировании во время беременности вероятность потери плода или развития ПН чрезвычайно высока (Доброхотова Ю.Э., 2005; Кузьмин В.Н. и соавт., 2000; Кулаков В.И. и соавт., 2002; Сидельникова В.М., 2002; Сидорова И.С. и соавт., 2005; Тютюнник В.Л. и соавт., 2003; Буданов П.В., 2013; Prober C.G., 1995; Duff P., 1998; Creasy R.K., Resnik R., 2014). ПН, являющаяся следствием неспецифического действия микробных токсинов и метаболитов, поступающих в материнский кровоток из очага инфекции, создает предпосылки для развития хронической гипоксии и гипотрофии плода, морфофункциональной недостаточности фетоплацентарного комплекса, что в целом снижает противoinфекционную сопротивляемость плода. Наряду с неспецифическим действием инфекции вовлечение в воспалительный процесс всех компонентов плаценты может привести к ее несостоятельности как органа дыхания и питания, нарушению барьерной функции с развитием инфекционного процесса у плода. Смешанная этиология внутриутробных инфекций приводит к возникновению кросс-звеньев инвазии микроорганизма на различных этапах патогенеза. Путь распространения инфекции имеет меньшее значение, чем срок гестации, так как экстрагенитальные воспалительные заболевания часто реализуются во внутриутробную инфекцию с помощью смешанных путей распространения инфекционной диссеминации. Во всех наблюдениях антенатальной гибели плода в последе имелись морфологические изменения, соответствующие инфекционно-воспалительному поражению. Морфологические исследования хориона показали, что при ранних инфекционных потерях беременности имеется недостаточность как первой (5–7 нед), так и второй (8–11 нед) волны инвазии трофобласта (Буданов П.В., 2013). Решение проблемы

внутриутробной инфекции является резервом для снижения мертворождаемости.

Наиболее неблагоприятным является длительная персистенция цитомегаловирусной инфекции, энтеровирусов (Коксаки-вирусы А и В, ЕСНО-вирусы), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, особенное место отводится первичному инфицированию во время беременности. Известно, что для беременных опасность представляет вирус краснухи (Макацария А.Д., Долгушина Н.В., 2008; Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2008; Стрижаков А.Н., 2004). При заболевании краснухой во время беременности антенатальная гибель плода наблюдается в 20% наблюдений (Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2008; Goldenberg R.L., Thompson C., 2003). При длительной персистенции вирусы стимулируют развитие аутоиммунных процессов, АФС и гиперкоагуляции. Одной из значимых вирусных инфекций является парвовирус В19, который поражает клетки эритропоэза с развитием тяжелой анемии и неиммунной водянки плода, приводящих к критическим нарушениям плода с последующей его антенатальной гибелью (Skjoldebrand-Sparre L., Tolfvenstam T., Papadogiannakis N. et al., 2000). Грипп, перенесенный во время беременности, оказывает прямое и опосредованное инфекционно-токсическое воздействие на плод (Goldenberg R.L., Thompson C., 2003).

## **1.2. РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ПЛАЦЕНТАЦИИ**

При подготовке материнского организма к имплантации в качестве локальных медиаторов действия стероидов, вовлеченных в циклические изменения эндометрия, выступают ростовые факторы. В периимплантационном периоде они присутствуют в эндометриальной ткани в значительных количествах. Основные факторы роста приведены в табл. 1.1. В настоящее время описано несколько десятков факторов роста, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины (Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и соавт., 1998; Тимохина Е.В., 2012; Гугушвили Н.А., 2014; Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996; Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., Weich H., Ahmed A., 1996; Creasy R.K., Resnik R., 2014).

Считается, что динамическая выработка инсулиноподобного фактора роста-1 и -2 (ИФР), основной формы фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, сосудисто-эндотелиального

фактора роста (СЭФР), факторов роста семейства ТФР (трансформирующий фактор роста), их митотическая активность и свойства дифференциации формируют восприимчивость эндометрия к имплантирующейся бластоцисте во время «окна имплантации» (Artini P.G., Fasciani A., Monti M. et al., 1998). Действием факторов роста опосредуются специфические изменения количественного и качественного состава субпопуляций лейкоцитов, обуславливающих адекватную материнскую иммуносупрессию и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта (McClure N., Healy D.L., Rogers P.A.W. et al., 1994).

Таблица 1.1

### Основные ростовые факторы

1	<b>Пептидные факторы роста</b>	СЭФР
		Фактор роста плаценты (ФРП)
		Фактор роста фибробластов кислый
		Фактор роста фибробластов основной
		Фактор роста тромбоцитов
		$\alpha$ -ТФР
		$\beta$ -ТФР
		Фактор роста гепатоцитов
2	<b>Цито- и хемокины</b>	ИФР-1
		Фактор некроза опухолей, низкие дозы
3	<b>Ферменты</b>	Интерлейкин-8
		Ангиогенин
		Тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток

Источником большинства ростовых факторов и цитокинов являются эпителиальные клетки, макрофаги, лимфоциты (Johnson P.M., Christmas S.E., Vince G.S., 1999; Kauma S.W., 2000). Показано, что выработка цитокинов естественными киллерами находится под воздействием прогестерона (Inoue T., Kanzaki H., Imai K. et al., 1996; Mandler R.N., Seamer L.C., Domalewski M.D., Bankhurst A.D., 1993), осуществляющего таким образом контроль иммунологических аспектов имплантации (Johnson P.M., Christmas S.E., Vince G.S., 1999).

Рецепторы факторов роста расположены на поверхности наружной мембраны клеток. Они представлены классом белков с тирозинкиназной активностью, состоят из одной полипептидной цепочки, бога-

той цистеиновыми остатками в экстрацеллюлярной части рецептора, и имеют один тирозинкиназный домен в интрацеллюлярной части (Terasik J., Moos J., Mendoza C., 1993).

Связывание фактора роста с рецептором обеспечивает его димеризацию и активацию тирозинкиназы. Так иницируется каскад фосфорилирования. Субстратами фосфорилирования являются разнообразные киназы, фосфолипазы и сами рецепторы факторов роста (Haddock J.R., Malbon C.C., 1991). В качестве биологических эффектов фосфорилирования отмечено изменение митогенных характеристик тканей и дифференцировки клеток, стимуляция транспортных систем и хемотаксис, активация метаболических путей (Roy S.K., Terada D.M., 1997).

Образование комплексов факторов роста с рецепторами приводит к значительным изменениям синтеза последних. В отличие от рецепторов стероидных гормонов, уровень экспрессии мРНК генов, кодирующих мРНК рецепторы факторов роста транзиторно и многократно увеличивается в течение нескольких часов после воздействия (Haddock J.R., Malbon C.C., 1991).

Основную роль в пролиферации клеточных компонентов железистого эпителия эндометрия, стромы, гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов играют специфически экспрессированные во время пролиферативной фазы цикла эпидермального фактора роста ИФР-1 и -2, фактора роста фибробластов и СЭФР.

Считается, что ИФР-1 и -2 стимулируют митоз и дифференциацию клеток эндометрия в течение менструального цикла и на ранней стадии беременности, оказывают митогенное действие на клетки стромы и железистого эпителия.

ИФР-1 индуцирует многие дискретные локальные ответы в клетках эндометрия, включая повышение локальной проницаемости сосудов, децидуализацию, экспрессию некоторых генов (Paria V.C., Ma W., Tan J. et al., 2001).

При изучении содержания ИФР-1 и ИФР-2 в эпителии матки и экстрацеллюлярном матриксе во время имплантации в стадии инвазии трофобласта было установлено, что эти ростовые факторы обнаруживали различные по локализации и временным характеристикам профили экспрессии. Так, ИФР-1 экспрессировался в строме и железистом эпителии, являющимся участками начального прикрепления и инвазии трофобласта. ИФР-2 в значительно меньшей степени обнаруживался в базальном слое на латеральных плазматических мембранах, но определялся в более высокой, чем у ИФР-1, концентрации в

апикальной части клеток, что позволяет предположить его участие в стадии адгезии бластоцисты (Rutanen E.M., Salmi A., Nyman T., 1998). По данным других авторов (Dhara S., Lalitkumar P.G.L., Sengupta J., Ghosh D., 2001), очень низкий уровень ИФР-1 обнаруживался в клетках трофобласта, выстилающих лакуны, первичных и вторичных ворсинах. Умеренное или большое количество ИФР-2 регистрировалось в ламеллярных клетках синцитиотрофобласта, первичных и вторичных ворсинах, а также в мигрирующих клетках и во внутрисосудистых клетках трофобласта.

Успех наступления имплантации и дальнейшее развитие беременности невозможны без сложных процессов ангиогенеза, регуляция которого протекает под действием ряда ингибиторов и активаторов неоваскуляризации.

Ангиогенез представляет собой образование новых капилляров из уже существующих сосудов. Процессы, включенные в понятие «ангиогенез», были подробно изучены и обобщены в ряде обзоров (Folkman J., 1995; Risau V., 1997) и схематически могут быть представлены в виде следующей последовательности. Ангиогенез начинается с секреции растворимого ангиогенного фактора, воздействующего на близрасположенный кровеносный сосуд и приводящего к изменениям в капиллярной стенке в виде деградации базальной мембраны, митотическому делению эндотелиоцитов, их последующей миграции в строму и протеолитической деградации экстрацеллюлярного матрикса. На следующем этапе происходит организация сосудистых эндотелиоцитов в трубчатую структуру и инициализация кровотока во вновь сформированном участке.

Регуляция неоваскуляризации представляет собой динамический процесс тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. При физиологических условиях ингибиторы ангиогенеза необходимы для контроля над ростом кровеносных сосудов, предотвращая тем самым развитие неоваскуляризации. — биологически активные соединения, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки. Система ФР включает полипептидные ростовые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество ФР, действующих на клетки-мишени. ФР вырабатываются различными типами клеток, находящимися во многих тканях. Большинство из известных регуляторов ангиогенеза приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

**Эндогенные регуляторы ангиогенеза (по А. Augustin, 1998, с изм.)**

<b>Стимуляторы ангиогенеза</b>	<b>Ингибиторы ангиогенеза</b>
<i>Пептидные факторы роста</i>	<i>Протеолитические пептиды</i>
СЭФР	Ангиотензин
ФРП	Эндостатин
Фактор роста фибробластов кислый	Ламинин
Фактор роста фибробластов основной	Фибронектин
Фактор роста тромбоцитов	
a-ТФР	<i>Ингибиторы ферментной активности</i>
b-ТФР	Ингибиторы тканевых металлопротеиназ-1, -2, -3, -4
Фактор роста гепатоцитов	Ингибитор активатора плазминогена-1, -2
ИФР-1	
<i>Цито- и хемокины</i>	<i>Цито- и хемокины</i>
Фактор некроза опухолей, низкие дозы	Фактор некроза опухолей, высокие дозы
Интерлейкин-8	Интерфероны Интерлейкин-12
	Тромбоцитарный фактор 4
<i>Ферменты</i>	<i>Молекулы экстрацеллюлярного матрикса</i>
Ангиогенин Тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток	Тромбоспандин
<i>Гормоны</i>	<i>Гормоны/метаболиты</i>
Эстрогены	2-метоксиэстрадиол (2-МЭ)
Простагландины E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub>	Белок, связанный с пролиферинном
Фоллистатин	
Пролиферин	
<i>Олигосахариды</i>	<i>Олигосахариды</i>
Гиалуронан, олигосахариды	Гиалуронан, высокомолекулярные фракции
Ганглиозиды	
Гемопозитические факторы роста	
Эритропоэтин	
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	



Взаимодействие ФР со специфичным рецептором вызывает изменение его конфигурации и активацию, что служит пусковым сигналом для реализации митогенного эффекта (Ширяева Т., Князев Ю., 1998).

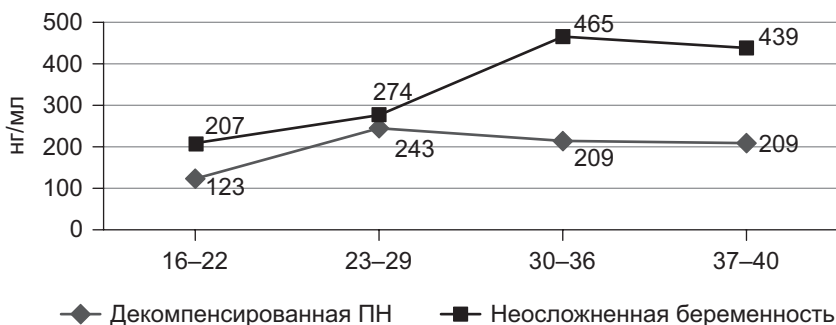
*Механизмы действия ФР: аутокринный* — ФР клетки взаимодействуют с рецепторами клетки, которая его выработала; *паракринный* — ФР вырабатывается одними клетками и оказывает влияние на другие, расположенные рядом; *интракринный* — ФР остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры; *эндокринный* — ФР через кровоток оказывает влияние на удаленные клетки-мишени.

Биологический ответ клетки на действие того или иного ФР зависит от типа клетки и других влияний, которые оказываются на клетку. Эффект, получаемый при одновременном действии нескольких ФР, может быть отличным от действия этих факторов в отдельности.

Особое значение имеют СЭФР, ФРП, а также их рецептор, обладающий тирозинкиназной активностью (Р-СЭФР, или Flt-1, или VEGFR-1), также эпидермальный фактор роста и его рецептор, фактор роста тромбоцитов (ТФР-а), ИФР-1, соматомедин С, а также фактор роста фибробластов.

Первым двум факторам роста и их рецептору посвящены многие работы по изучению патогенетических звеньев ПН. В частности, Е.В. Тимохиной было показано, что определение уровня факторов роста позволяет прогнозировать развитие и оценивать степень тяжести СЗРП. При формировании СЗРП наблюдается прогрессирующее снижение ИФР-1 на протяжении всей беременности. У беременных с ПН отмечается нарушение продукции ИФР-1, а именно снижение уровня этого фактора роста на протяжении всего периода гестации. У беременных с последующим развитием декомпенсированной ПН средний уровень ИФР-1 в 16–22 нед составил  $123 \pm 10,41$  нг/мл, что достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже физиологического уровня (в 1,68 раза). К концу II–началу III триместра показатели ИФР-1 при декомпенсированной ПН составили  $243,33 \pm 12$  нг/мл, что незначительно ниже, чем при неосложненной беременности. На сроке гестации 30–36 нед средний уровень ИФР-1 при декомпенсированной ПН —  $209 \pm 15,33$  нг/мл, что в 2,2 раза ниже физиологических значений (рис. 1.7).

У беременных с декомпенсированной ПН имеют место наиболее выраженные изменения продукции ИФР-1: его уровень прогрессивно снижается начиная с 29–30-й недели гестации, а затем стабилизируется на значениях, более низких, чем во II триместре (в 2,2 раза ниже, чем при физиологической беременности), что указывает на срыв компенсаторных возможностей фетоплацентарной



**Рис. 1.7.** Сравнительная динамика инсулиноподобного фактора роста-1 при развитии декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

системы. Следует отметить, что прогностическую роль может играть определение ИФР-1 в крови беременной на сроке не позднее 22 нед, так как, по нашим данным, к 23–29-й неделе гестации наблюдается повышение его уровня: как в норме, так и при развитии ПН концентрации ИФР-1 достоверно не различаются и составляют от  $243,33 \pm 19,57$  до  $285,5 \pm 16,1$  нг/мл. Тогда как на сроке 16–22 нед средний уровень ИФР-1, меньше или равный 150 нг/мл, указывает на вероятность развития декомпенсированной ПН с чувствительностью 79%, специфичностью 99%. Установлено, что если на сроке 23–29 нед при определении в динамике ИФР-1 отмечается прогрессивное снижение его показателей, это указывает на высокий риск развития декомпенсированной ПН.

СЭФР, известный как фактор сосудистой проницаемости или васкулотропин, представляет гликопротеин массой 40–50 килодальтон, способствующий росту эндотелиоцитов *in vitro* и индуцирующий ангиогенез *in vivo*. Функционирующие рецепторы с высокой степенью сродства к СЭФР ограничены эндотелиоцитами (Lyll F., Young A., Boswell F., 1997). Экспрессия СЭФР в тканях матки и яичников может регулироваться гормональным путем (Сидорова И.С., Макаров И.О., 1995; Ширяева Т., Князев Ю., 1998). Установлено, что гипоксия является сильным стимулятором экспрессии СЭФР подобно тому, как это происходит при активации эритропоэтина (Graham С.Н., Lala Р.К., 1992). Ряд цитокинов и других ФР, таких как интерлейкин-1, эпидермальный фактор роста, ТФР- $\beta$ , также могут стимулировать экспрессию СЭФР в определенных типах клеток. Выявлено наличие двух видов рецепторов к СЭФР: FLT-1 и KDR (Kinase insert domain receptor), кото-

рые являются тирозинкиназами и экспрессированы преимущественно на эндотелиальных клетках. Доказательства взаимосвязи между экспрессией СЭФР, повышением проницаемости кровеносных сосудов и индукцией ангиогенеза при физиологических и патологических состояниях в организме представлены в обзоре H.F. Dvorak и соавт. (1995). Показано, что способность СЭФР изменять проницаемость сосудов в 1000 раз выше, чем у гистамина (Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M., 1995). СЭФР признан в качестве одного из важнейших факторов, регулирующих процессы неоваскуляризации при росте опухолей. Данный ФР вовлечен в процессы инициации и развития ангиогенеза у развивающегося эмбриона (Relf M., LeJeune S., Scott P.A.E., 1997).

Исследования в рамках программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) позволили показать, что концентрация СЭФР возрастает уже спустя 30 сут после подсадки эмбриона и в дальнейшем продолжает увеличиваться, положительно коррелируя с уровнями хорионического гонадотропина и эстрадиола (Evans P.W., Wheeler T., Anthony F.W., Osmond C.A., 1998). С. Cheung и соавт. (1995) высказали предположение, что экспрессируемый цитотрофобластом СЭФР может осуществлять регуляцию объема амниотической жидкости, влияя на процессы сосудистой проницаемости.

Установлено, что экспрессия СЭФР при беременности осуществляется несколькими компонентами фетоплацентарного комплекса: железистым эпителием, фетальными и материнскими макрофагами и цитотрофобластом (Torry D.S., Wang H.S., Wang T.N., 1998). Мощным стимулятором экспрессии СЭФР являются эндотелиальная дисфункция, тканевая ишемия и гипоксия. Известно, что этот полипептид, повышающий митотическую активность в клетках эндотелия, стимулирует ангиогенез, в том числе и в ишемизированных участках тканей. Установлено, что при гипоксии клетки способны не только повышать продукцию СЭФР, но и изменять экспрессию рецепторов в сторону увеличения (Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996; Lyall F., Young A., Boswell F. et al., 1997; Ogura Y., Takakura N., Yoshida H., Nishikawa S., 1998; Relf M., LeJeune S., Scott P.A.E. et al., 1997). T.B. Wheeler et al. (1995) показали, что транскрипция и трансляция СЭФР в культуре плацентарных фибробластов усиливается под влиянием гипоксии. Гипоксический фактор путем стимуляции продукции СЭФР и его рецепторов способствует быстрому росту трофобласта в начале беременности и имеет значение в процессе плацентации (Relf M., LeJeune S., Scott P.A.E. et al., 1997; Shore V.N., Wang T.N., Wang T.L., Torry R.G., Caudle M.R., Torry D.S., 1997; Vuorela P.,

Hatva E., Lymboyssaki A., Kaipainen A., Joukov V., Persico M.G., Alitalo K., 1997). Уменьшение содержания СЭФР приводит к нарушению сосудистого развития плаценты, следствием чего является гипоксия (Lyall F., Young A., Boswell F. et al., 1997). Экспрессия мРНК СЭФР повышается в ответ на гипоксию, что было показано в отношении клеток хорионкарциномы, в то время как экспрессия ФРП не зависит от содержания кислорода (Сао Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996). По-видимому, определение данного ФР у женщин с ПН является ранним маркером гипоксического состояния плода. Уровень СЭФР при СЗРП II степени повышен в 3 раза, а при СЗРП III степени — в 3,5 раза. Концентрация СЭФР, равная 67,12 пг/мл и выше в 16–22 нед и 121 пг/мл в 23–29 нед указывает на высокий риск развития критического состояния плода. ФРП при СЗРП снижен на 47,16–72,84% на протяжении гестации. Низкие показатели ФРП ( $\leq 133,67$  пг/мл в 16–22 нед и  $\leq 177,4$  пг/мл в 23–29 нед) указывают на развитие СЗРП II и III степени. СЭФР-Р1 при СЗРП повышается в 2,4–4,6 раза. Значения рецептора  $\geq 9,48$  нг/мл в 16–22 нед и 11,15 нг/мл в 23–29 нед указывают на развитие критического состояния плода.

ФРП — гомодимерный гликопротеин массой 45–50 кД. Он существует в двух изоформах — ФРП-1 и ФРП-2. При сравнительном изучении полипептидных последовательностей этих двух форм показано, что они идентичны, за исключением гепаринсвязывающего фрагмента, имеющегося у ФРП-2. ФРП относятся к семейству СЭФР, они структурно и функционально с ними схожи и являются, так же как и СЭФР, стимуляторами ангиогенеза (Athanasopoulos A., Lala P.K., 1998). Непременным условием реализации митогенного эффекта ФР является взаимодействие со специфическими рецепторами клетки. ФРП обладает высоким сродством к рецепторам СЭФР-Р1 (Flt-1) и не взаимодействует с KDR-рецепторами, специфичными для СЭФР.

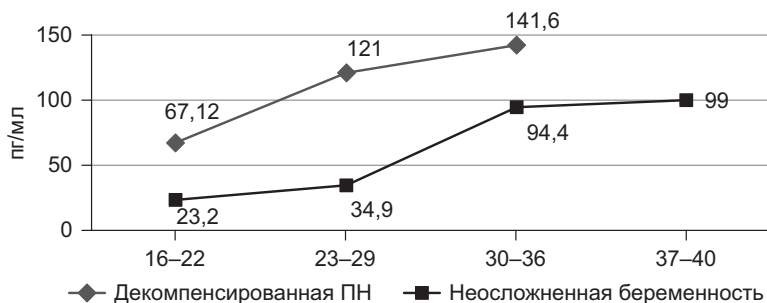
ФРП обнаруживается в сыворотке материнской крови при физиологически протекающей беременности, где его концентрация возрастает в 4 раза с I к концу II триместра. Подобное увеличение ФРП отражает процессы роста плаценты и увеличения объема плацентарного кровообращения. С 28–30-й недели беременности до родов происходит плавное снижение концентрации данного ФР в сыворотке материнской крови, тем не менее его концентрация остается на более высоких уровнях по сравнению с данными I триместра (Torrey D.S., Wang H.-S., Wang T.-H. et al., 1998). В настоящее время высокий уровень экспрессии ФРП обнаружен в плаценте человека, особенно в ворсинах трофобласта и эндотелиальных клетках вен пуповины.

P. Vuorela и соавт. (1997) установили, что ФРП и СЭФР путем паракринного механизма действия оказывают влияние на эндотелий сосудов. Авторы показали, что система СЭФР, включая ФРП, регулирует рост и функцию сосудов плаценты. Секретия ФРП и СЭФР гигантскими клетками трофобласта является сигналом, который инициирует и координирует васкуляризацию в *decidua* и плаценте во время раннего эмбриогенеза. Неадекватное формирование и дисфункция сосудов плаценты приводят к развитию ПН (Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996). Эти данные согласуются с результатами исследования A. Khaliq и соавт. (Kurz H., Wilting J., Sandau K. et al., 1998), которые считают, что локализация в большом количестве мРНК и протеина ФРП в синцитиокапиллярной мембране ворсин плаценты указывает на то, что ФРП может выступать как паракринный медиатор формирования кровеносных сосудов плаценты в процессе ангиогенеза.

В I триместре беременности большое количество ростовых протеинов, мРНК, а также рецепторов Flt-1 обнаружено в клетках вневорсинчатого цитотрофобласта и эндотелии сосудов хориона, в меньшем количестве — в ворсинах трофобласта и клетках Гофбауэра стромы ворсин (Athannassiades A., Lala P.K., 1998). P. Vuorela и соавт. (1997) методом гибридизации *in situ* выделяли мРНК ФРП в ворсинах трофобласта при доношенной беременности. V. Shore и соавт. (1998) показали, что в изолированном *in vitro* цитотрофобласте человеческой плаценты при доношенной беременности выделяется большое количество мРНК ФРП.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что эндотелий сосудов и клетки вневорсинчатого цитотрофобласта являются мишенями для действия ФРП (Athannassiades A., Lala P.K., 1998; Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., 1997; Kurz H., Wilting J., Sandau K. et al., 1998; Shore V.N., Wang T.N., Wang T.L., Torry R.G., Caudle M.R., Torry D.S., 1997). Пролиферация, миграция и инвазия клеток трофобласта регулируются местными ФРП путем аутокринного, паракринного и интракринного механизмов действия (Graham C.H., Lala P.K., 1998; Lala P.K., Hamilton G.S., 1998; Lala P.K., Lysiak J.J., 1995). Эти данные согласуются с результатами работ A. Khaliq et al. (1998) и V. Shore et al. (1997), в которых показано, что ФРП, как и СЭФР, с одной стороны, является стимулятором ангиогенеза и повышает проницаемость сосудов внутри плацентарного ложа, с другой — посредством аутокринного механизма действия регулирует инвазию, дифференцировку и метаболическую активность трофобласта в момент плацентации.

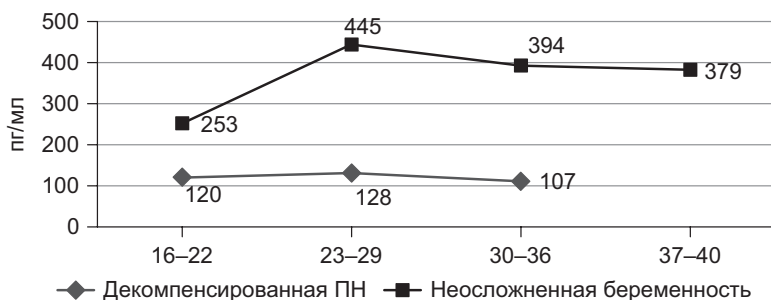
В группе беременных с развитием декомпенсированной ПН отмечалось наиболее выраженное изменение продукции всех исследованных ФР. Уровень СЭФР в крови был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше по сравнению с неосложненной беременностью и в I триместре на сроках 16–22 нед составил  $67,12 \pm 6,51$  пг/мл, что в 3 раза выше, чем при неосложненной беременности. К концу II–началу III триместра отмечалось продолжение возрастания уровня СЭФР, средние значения которого на сроках 23–29 нед выросли до  $121 \pm 12,6$  пг/мл, что в 3,5 раза выше, чем в группе контроля. В III триместре темп нарастания концентрации СЭФР при декомпенсированной ПН несколько снижается и на сроках 30–36 нед составляет  $141,6 \pm 12,0$  пг/мл, что в 1,5 раза выше, чем в группе контроля, но в 2 раза ниже, чем при субкомпенсированной ПН в эти же сроки. Динамика СЭФР при декомпенсированной ПН представлена на диаграмме (рис. 1.8).



**Рис. 1.8.** Сравнительная динамика уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (пг/мл) при декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

По полученным данным нами установлено, что определение СЭФР у женщин с ПН является ранним маркером гипоксического состояния плода и декомпенсированной ПН: значения, равные или выше  $67,12 \pm 6,51$  пг/мл в 16–22 нед и 121 пг/мл в 23–29 нед, указывают на развитие декомпенсированной ПН с чувствительностью 83%, специфичностью 95%.

При исследовании ФРП выявлено, что в группе с последующим развитием декомпенсированной ПН его уровень минимален и на сроке 16–22 нед составил  $120,15 \pm 11,9$  пг/мл, что в 2,1 раза ниже физиологических значений ( $p \leq 0,05$ ). На сроке 23–29 нед уровень ФРП практи-



**Рис. 1.9.** Сравнительная динамика уровня фактора роста плаценты (пг/мл) при декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

чески не повышается и составляет  $128 \pm 9,1$  пг/мл, что в 3,48 раза ниже, чем при неосложненной беременности ( $p \leq 0,05$ ).

В III триместре при декомпенсированной ПН зарегистрированы минимальные значения ФРП —  $107 \pm 13,5$  пг/мл, что в 3,68 раза ниже нормы ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 1.9). Таким образом, исследование уровня ФРП в материнской крови с II триместра беременности играет прогностическую роль в отношении развития и прогрессирования ПН: значения ФРП, равные или ниже  $133,67 \pm 12,9$  пг/мл в 16–22 нед и  $177,4 \pm 16,0$  пг/мл в 23–29 нед, указывают на развитие суб- и декомпенсированной ПН с тяжелой и умеренной гипоксией с чувствительностью 76–80%, специфичностью 94–96%.

#### **Роль СЭФР-Р1 при ПН различной степени тяжести.**

СЭФР-Р1 относится к семейству рецепторов с тирозинкиназной активностью и является специфичным для ФРП. Увеличение концентрации растворимого плазменного рецептора СЭФР-Р1 является одним из механизмов регуляции уровня ФРП: рецептор связывает ФРП, и концентрация его в сыворотке крови уменьшается. Избыточные концентрации СЭФР-Р1 при клинических проявлениях ПЭ и ПН обнаруживаются в крови женщины, плаценте, околоплодных водах (Shibata E., Rajakumar A., Powers R.W., 2005; Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., 2003).

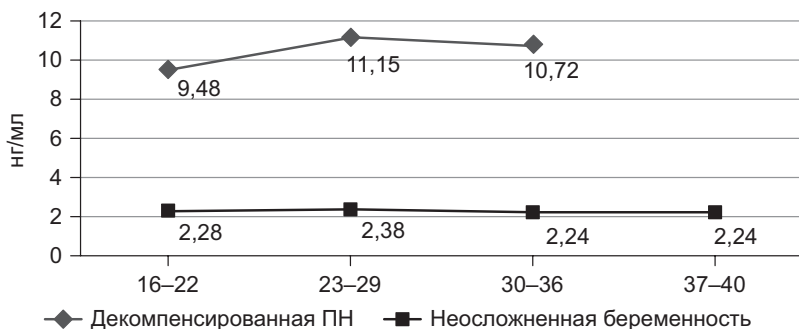
При исследовании динамики СЭФР-Р1 нами отмечена высокая чувствительность данного рецептора к патологическим процессам в фетоплацентарной системе: его уровень повышался в несколько раз у беременных с развитием ПН и ПЭ. Концентрация растворимого рецептора СЭФР-Р1 при развитии декомпенсированной ПН уже на сроке 16–22 нед была достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше (в 4 раза), чем при неос-

ложненной беременности, и составила  $9,483 \pm 0,83$  нг/мл. При сроке 23–29 нед средний уровень СЭФР-Р1 составил  $11,151 \pm 1,34$  нг/мл, что в 4,6 раза превышает уровень этого рецептора при неосложненной беременности.

В III триместре при декомпенсированной ПН уровень рецептора СЭФР-Р1 незначительно снизился и составил  $10,72 \pm 0,96$  нг/мл.

Согласно нашим расчетам, значения СЭФР-Р1, равные или выше  $9,483 \pm 0,83$  нг/мл в 16–22 нед и  $11,151 \pm 1,34$  нг/мл в 23–29 нед, указывают на риск развития декомпенсированной ПН с чувствительностью метода 79–81%, специфичностью 94–97%.

Сравнительная динамика уровня СЭФР-Р1 при декомпенсированной ПН и неосложненной беременности представлена на диаграмме (рис. 1.10).



**Рис. 1.10.** Сравнительная динамика уровня СЭФР-Р1 (нг/мл) при декомпенсированной плацентарной недостаточности и неосложненной беременности

Следует отметить, что при декомпенсированной ПН все обследованные беременные были родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения по жизненным или перинатальным показаниям.

Следует отметить, что многие исследователи рассматривают СЭФР-Р1 и ФРП как маркеры ранней и тяжелой ПЭ и ПН, появляющиеся до клинической манифестации данных осложнений беременности (Smith G.C., Crossley J.A., Aitken D.A., 2007; Espinoza J., Romero R., Nien J.K., 2007; Schlembach D., Wallner W., Sengenberger R., 2007; Wallner W., Sengenberger R., Strick R., 2007; Tuutti E., Stenman U.H., Alftan H., 2006; Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., 2003).

Повреждающее действие СЭФР-Р1 связано с торможением миграции эндотелиальных клеток, снижением роста капилляров и



нарушением ангиогенеза в плаценте при ПН (Sattar N., Greer I.A., 2002; Kendall R.L., Thomas K.A., 2003; Zhou Y., McMaster M., 2002; Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., 2003; Khaliq A., Dunk C., Jiang J., 1999) (рис. 1.11).



**Рис. 1.11.** Роль факторов роста при плацентарной недостаточности

Согласно результатам проведенного исследования, значения СЭФР-Р1, равные или выше  $7,038 \pm 0,73$  нг/мл в 23–29 нед, указывают на высокий риск развития субкомпенсированной ПН; значения СЭФР-Р1, равные или выше  $9,483 \pm 0,83$  нг/мл в 16–22 нед и  $11,151 \pm 1,34$  нг/мл в 23–29 нед, свидетельствуют о развитии СЗРП III степени и декомпенсированной ПН. Чувствительность метода составила 78–81%, специфичность — 93–97%.

По данным ROC-анализа, проведенного Н.А. Гугушвили (2014), показатели содержания ИФР-1 и ФРП в крови беременных с задерж-

кой роста плода обладают высокой диагностической ценностью в отношении прогрессирования ПН, и уровень ИФР-1  $\leq 199$  пг/мл, уровень ФРП  $\leq 196$  пг/мл указывают на декомпенсацию функциональной системы «мать—плацента—плод».

По данным Европейской ассоциации репродуктологов, в Европе на сегодняшний день проводят более 290 000 циклов ВРТ в год, в США — более 110 000, РФ — около 10 000. В настоящее время беременность, наступившая в результате применения ВРТ, рассматривается как состояние высокого риска развития первичной ПН. Необходимо учитывать, что при применении ВРТ этиология бесплодия, как правило, не устраняется и в последующем оказывает свое влияние на течение беременности. В последние годы в мире большое распространение получило использование ЭКО и внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ВЦИС) у женщин с тяжелыми формами эндокринного бесплодия. Предпосылками к формированию ПН считаются чрезмерное и длительное использование гормонов при индуцированной беременности, изменения в системе гемостаза, наблюдающиеся у 92,3% беременных после ЭКО (Радзинский В.Е., 2001; Кривоносова Н.В., 2006). Так, по данным зарубежных исследователей, задержка внутриутробного развития плода и формирование критического состояния плода отмечены в 3,6% случаев после ЭКО, в 1,4–7,4% случаев — после ЭКО + интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), в 10,3% случаев — после переноса криоэмбрионов; при этом частота задержки внутриутробного развития плода при спонтанной беременности составляла 0,5–1% (Seak H.H. et al., 2012; Honglu D.P. et al., 2010). Как показали исследования, проведенные Н.А. Богачевой (2014), наличие генетической тромбофилии и развитие хронической формы ДВС-синдрома после ВРТ является важным прогностическим фактором риска развития таких осложнений, как угроза прерывания беременности (100 и 88,2% соответственно), ПН (54,55 и 36% соответственно) и ПЭ (50 и 32% соответственно). При этом риск репродуктивных потерь составляет 31,25 и 26,47% соответственно.

У пациенток после ВРТ с последующим развитием ПН отмечен более высокий уровень sVEGFR-1 ( $4252 \pm 345,6$  пг/мл) начиная с 4–6-й недели беременности и низкий уровень ФРП ( $120,3 \pm 23,4$  пг/мл) с 10–12-й недели беременности (при наличии генетической тромбофилии в 54,55% наблюдений, при хронической форме ДВС-синдрома — в 36%). При развитии ПЭ у пациенток после ВРТ отмечен более высокий уровень sVEGFR-1 ( $3682 \pm 502,87$  пг/мл) начиная с 4–6-й недели беременности и более низкий уровень ФРП

( $110,5 \pm 10,25$  пг/мл) с 10–12-й недели беременности (при наличии генетической тромбофилии в 50% наблюдений, при хронической форме ДВС-синдрома — в 32%) (Богачева Н.А., 2014). Для пациенток после ВРТ с наличием генетической тромбофилии и синдрома гиперкоагуляции при выявлении изменений уровней ангиогенных факторов роста, а именно sVEGFR-1 и ФРП, в I триместре беременности характерно нарушение кровотока в межворсинчатом пространстве и кровотока в желточном протоке в сторону увеличения показателей сосудистой резистентности на сроке 8–12 нед (56,25 и 35,29% соответственно). Н.А. Богачева (2014) показала, что при наличии генетической тромбофилии и хронической формы ДВС-синдрома после ВРТ патогенетически обосновано применение антикоагулянтной терапии с использованием низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности, что позволяет снизить частоту развития осложнений, таких как ПН и ПЭ (на 23 и 28% соответственно). Следует отметить также, что новорожденные дети у матерей после ВРТ с наличием тромбофилии и гиперкоагуляции составляют группу высокого риска по развитию неонатальной патологии. Перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза выявлена в 45,45 и 32% случаев соответственно, конъюгационная гипербилирубинемия — в 27,27 и 20% случаев соответственно, наличие нарушений мозгового кровообращения — в 13,64 и 12% случаев соответственно.

Проведенные нами исследования показывают, что ФР и их рецепторы оказывают влияние на рост и развитие плаценты. Нарушение продукции и функционирования ФР приводит к патологическим изменениям в плаценте и развитию ПН различной степени тяжести.

Это позволяет разработать рациональную акушерскую тактику в отношении пролонгирования беременности, сроков и методов родоразрешения, что приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

### **1.3. ЗНАЧЕНИЕ ГЕННЫХ, ХРОМОСОМНЫХ И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

В появлении критического нарушения плодово-плацентарной гемодинамики нельзя исключить и роль наследственной и врожденной патологии плода, составляющей, по данным различных авторов, от 13,9 до 26,6%.

Ряд эпидемиологических исследований (La-Batide-Alanore A., Jaquet D., Bouyer J., 2002; Tower C., Baker P., 2006), посвященных изу-

чению распространенности СЗРП в пределах одной семьи, подчеркивает значимость наследственности в формировании данной патологии. Установление диагноза СЗРП при первой беременности увеличивает риск его выявления при последующих. Данный повышенный риск ( $OR=4,8$ ) сохраняется и при учете роста, массы тела, возраста матери и табакокурения. При этом показатель  $OR$  возрастает до 7,7 у женщин, новорожденные которых имели индекс массы тела менее 10-го перцентиля для срока гестации. Матери, сами родившиеся с низкой массой тела, также имеют повышенный риск рождения ребенка с СЗРП ( $OR=3,46$ ). Более ранние исследования показали, что сестры женщин с гипотрофичными новорожденными также имеют младенцев с СЗРП. Данные результаты указывают на значимость материнских факторов риска в генезе СЗРП, в том числе и тяжелой формы. Однако доказано влияние наследственных факторов и по отцовской линии.

Среди коренных жительниц Центрального Черноземья была выявлена ассоциация генетических полиморфизмов системы гемостаза *1691G/A FV*, *20210 G/A FVII*, *-455 G/A FI* с развитием хронической ПН с СЗРП, изучены ее степень тяжести, клиничко-лабораторный статус беременных и состояние новорожденных. В качестве генетических маркеров повышенного риска развития ПН и тяжелого СЗРП с рождением детей с полиорганной недостаточностью были установлены аллель *10976G FVII* ( $OR=2,34$  и  $OR=1,65$  соответственно) и генотип *10976GG FVII* ( $OR=2,75$  и  $OR=1,82$  соответственно), а протективное значение имел генотип *10976GA FVII*. Так, при декомпенсированной ПН была выявлена наибольшая частота генетических вариантов *10976G FVII* (92,9%) и *10976GG FVII* (85,9%).

Согласно данным литературы, генетические детерминанты являются основными факторами риска и инициальным звеном патогенеза хронической ПН в ранние сроки гестации. Установлено, что генетическим детерминантом первичной ПН является наличие в генотипе *PLA2* гена, кодирующего тромбоцитарный гликопротеин IIIa (GPIIIa) GPIIIa. Патогенетическая значимость аллеля *PLA2* гена полиморфизма *PLA2* GPIIIa обусловлена его участием в коагуляционных, воспалительных и аутоиммунных реакциях на этапе имплантации плодного яйца. При этом значительная роль принадлежит изменению микроструктуры хориона и плацентарного ложа матки в сторону аутоиммунных нарушений: кровоизлияния и тромбоз в париетальный эндометрий и d. basalis, а также париетальный и базальный децидуит. У носителей аллеля полиморфизма *PLA2* гена GPIIIa морфологической основой ранней ПН (как правило, заканчивающейся потерей плода или крити-

ческим его состоянием) являются воспалительные изменения: некроз децидуальных клеток на значительных участках d. basalis на фоне микроабсцессов. Установлено также, что состояние иммунологической гиперактивности, снижение кровотока в маточных, спиральных и радиальных артериях достоверно прогнозируют первичную ПН у носителей данного гена (Финковский А.В., 2005). Совпадение аллельной принадлежности (*PL-A1A1* или *PL-A1I*) по гену, кодирующему *GP1IIa* матери и плода, предполагает высокий риск осложненного течения беременности: ПЭ с ПН вплоть до декомпенсированной формы ПН.

Выявлена значимая роль генов цитохромов P450, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1*, в генезе ПН. Установлено, что женщины с мутантным аллелем 6235C гена *CYP1A1* имеют повышенный риск развития ПН. Частота СЗРП среди беременных, которые были гомозиготными по аллелю *A1 (A1A1)* гена *CYP17*, была значительно выше, чем у женщин, имеющих аллель *A2 CYP17* в генотипе ( $p < 0,05$ ). Значительное число исследований посвящено изучению наследственной связи низкой массы тела при рождении с развитием сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии в будущем. Генами-кандидатами в данных работах являются ген инсулина и ген ИФР. Полиморфизм в промоторе гена, кодирующего IGF-1, который связан с развитием сахарного диабета и инфарктом миокарда, был изучен в ретроспективном исследовании у 463 пациентов (93 — с сахарным диабетом 2-го типа). Гомозиготы по мутантному аллелю в указанном полиморфизме имели меньшую массу тела при рождении по сравнению с носителями дикого аллеля ( $p < 0,05$ ). Была выявлена роль гена IGF-2 в формировании задержки внутриутробного развития у мышей, что позволяет предполагать его существенную роль в формировании СЗРП и у человека (Sibley C., Coan P., Ferguson-Smith A., Dean W., 2004). Особый интерес представляет изучение вклада генов ренин-ангиотензиновой системы в формирование СЗРП в связи с тем, что ангиотензин II помимо регулирования артериального давления и водно-солевого баланса выступает также в качестве фактора роста и цитокина (Tower C., Vaker P., 2006). Японские исследователи выявили влияние материнского полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*I/D ACE*) на развитие СЗРП. В данном исследовании выдвигается гипотеза о том, что у матерей, имеющих аллель D в гене *ACE*, повышена активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к спазму в маточно-плацентарном русле и снижению в нем кровотока. Эти факторы и являются предрасполагающими к развитию СЗРП. Замена метионина треонином в кодоне 235 (*235Met>Thr*) гена ангиотензиногена, как свидетельствуют данные литературы, свя-

зана с повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме, что может привести к нарушениям физиологии спиральных маточных артерий в I триместре беременности и таким образом способствовать нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию СЗРП. Но среди жителей Великобритании подобного влияния обнаружено не было. В отношении роли полиморфизма генов ферментов фолатного цикла было обнаружено, что аллель *2756GMTR*, выявленный у плода и у матери, является фактором риска развития ПН, а генотип *1958AA MTHFD1* (метилентетрагидрофолатдегидрогеназа) ассоциирован с формированием задержки роста плода.

Одной из причин нарушений течения беременности, особенно в ранние сроки, являются генетические факторы. В настоящее время установлено, что нарушения в плацентарном комплексе обуславливаются различными хромосомными аномалиями, генными мутациями, а также наличием полиморфных аллелей генов, активно функционирующих в период гестации. СЗРП, особенно с ранней манифестацией, некоторые исследователи рассматривают как одно из клинических (диагностируемых при помощи высокотехнологичного ультразвукового оборудования) проявлений хромосомных аномалий плода, в частности трисомий по 13, 18, 21-й и другим парам хромосом, трисомии по 22-й паре аутосом, синдрома Шерешевского–Тернера (45X0), триплоидий, добавочных X или Y-хромосом, синдрома Ангельмана, синдрома Прадера–Вилли, синдрома Рассела–Сильвера (Логвинова И.И., Емельянова А.С., 2000; Мачарашвили Э.Т., Радзинский В.Е., Финковский А.В., Старцева Н.М., 2004; Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Tower C., Baker P., 2006; Vergani P., 2006; Wolstenhome J., Wright C., 2000). Частота выявления хромосомных нарушений и внутриутробных пороков развития плода при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока, по данным разных авторов, колеблется от 19 до 27% (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2013; Чурносов М.И., Кокорина О.С., 2014; Wolstenhome J., Wright C., 2000).

Критическое состояние плодово-плацентарного кровотока при хромосомных аномалиях может отмечаться не только во II и III триместрах, но и в ранние сроки беременности. К настоящему времени опубликовано шесть наблюдений с реверсным диастолическим кровотоком в артерии пуповины, диагностированным на сроке 10–13 нед (Comas C. et al., 1997; Montenegro N. et al., Martinez J.M., 1996; Creasy R.K., Resnik R., 2014). Во всех этих наблюдениях в ходе пренатального карิโอтипирования были диагностированы хромосомные аномалии.

Врожденные пороки развития плода занимают 2–3-е место в структуре причин перинатальной гибели плода и новорожденного. Большое значение имеет ранняя диагностика пороков развития, которая необходима для своевременного решения вопроса о возможности пролонгирования беременности, что определяется видом порока, совместимостью с жизнью и прогнозом в отношении постнатального развития. В зависимости от этиологии различают наследственные (генетические), экзогенные и мультифакториальные врожденные пороки развития плода. К наследственным относят пороки развития, возникающие вследствие мутаций, то есть стойких изменений наследственных структур в гаметах или зиготе. В зависимости от того, на каком уровне произошла мутация (гены или хромосомы), выделяют моногенные синдромы и хромосомные болезни. К экзогенным относят пороки, обусловленные повреждающим действием экзогенных факторов. Данные факторы, действуя в период гаметогенеза или беременности, приводят к возникновению врожденных пороков, не нарушая структуру наследственного аппарата.

Пороки развития различных органов и систем наблюдаются у 2–3% живорожденных детей. Кроме того, еще у 2–3% пороки развития проявляются в возрасте до 5 лет жизни. Так называемые малые нарушения формирования эмбриона, чаще определяемые как стигмы, наблюдаются у 15% новорожденных, и у 3–15% из них отмечаются также более грубые структурные, морфологические или функциональные нарушения. При этом у 40–60% новорожденных с пороками развития причина возникновения аномалии неизвестна. При формировании групп риска беременных с точки зрения рождения детей с врожденной и наследственной патологией необходимо учитывать не только факторы, которые могли привести к развитию патологии у детей, но и те, которые являются причиной осложнения течения беременности. Уже при первом обращении пациентки важна оценка социальных, экологических факторов, а также особенностей анамнеза (семейного, гинекологического, акушерского) и течения настоящей беременности. Наиболее часто встречающимся фактором риска и, следовательно, показанием к тщательному обследованию пациентки является угроза прерывания беременности на ранних сроках (3–6 нед). У женщин с невынашиванием беременности структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, и составляют около 2,5%. Вторым по частоте встречаемости признаком являются неблагоприятные экзогенные факторы (вредные привычки, прием тератогенных препаратов, профессиональные вредности, проживание в зонах экологических бедствий). Одним из важных показаний к обследованию беременных является бесплодие в анамнезе. Кроме того, доказано тератогенное воздей-

ствии на плод с формированием врожденных пороков таких инфекций, как цитомегаловирус, вирус простого герпеса, краснуха, токсоплазмоз. Среди причин критического состояния плода является наличие у него хромосомных аномалий и тяжелых пороков развития, что требует тщательного антенатального прогнозирования и ранней диагностики. При критическом состоянии плода подобные нарушения отмечаются с частотой около 8%. В половине из этих наблюдений выявляются сложные пороки развития с неизвестной этиологией, в 7% — хромосомные аномалии, в 8% — генные мутации. Среди наиболее частых пороков развития, сочетающихся с декомпенсацией состояния плода, выявляются врожденные пороки сердца (до 32%), пороки костно-мышечной системы (до 17%), пороки мочеполовой системы — выше 15%, в каждом десятом наблюдении — пороки развития желудочно-кишечного тракта, около 3% — пороки ЦНС.

#### **1.4. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА**

Значительное число исследований в настоящее время указывает на значимость в развитии тяжелой акушерской и перинатальной патологии, в том числе хронической и декомпенсированной ПН, в 40–80% наследственных и приобретенных тромбофилий. На протяжении последнего десятилетия в нашей стране и ряде зарубежных проводятся исследования, подтверждающие роль сосудисто-тромбоцитарных нарушений в этиологии ПН и СЗРП (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003; Матвеева Т.Е., 2002; Милованов А.П., Савельева Г.М., 2009; Howley Н.Е., Walker M., Rodger M.A., 2005; Tranquilli A.L., Giannubilo S.R., Dell'Uomo B., Grandone E., 2004; Koleva R., Dimitrova V. et al., 2005; Pabinger I., Vormittag R., 2005; Creasy R.K., Resnik R., 2014).

Имплантиция плодного яйца, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и при наследственных дефектах свертывания (Баймурадова С.М., 2002; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007; Koleva R., Dimitrova V. et al., 2005; Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al., 2005).



После оплодотворения зигота активно делится, на шестой день после овуляции происходит первый контакт образовавшейся бластоцисты с эпителием матки, на седьмой день начинается прикрепление и инвазия. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена I типа (*PAI-I*), тканевого фактора, снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина I. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта.

В условиях гипофибринолиза (как в результате наследственных, так и приобретенных дефектов гемостаза) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003; Матвеева Т.Е., 2002; Weintraub A.Y., Sheiner E., 2006). В связи с этим нарушаются первые этапы становления маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Среди множества открытых факторов наследственных тромбофилий важная роль в развитии ранних нарушений плацентации и прогрессирования ПН принадлежит мутациям в генах фактора V (лейденовская мутация) и протромбина (FII), однонуклеотидного полиморфизма гена фибриногена, маркера гена гликопротеина 3а, аллельного варианта гена ингибитора активатора плазминогена I-го типа (*PAI-I*) и полиморфизма *S677T* гена метилентетрагидрофолатредуктазы (Хизроева Д.Х., 2014; Журавлева Е.В., 2015; Капанадзе Д.Л., 2015). Доказано, что нарушение процессов имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта и дальнейшего функционирования плаценты происходит в результате нарушения процессов гемостаза (дефект наследственных факторов свертывания), синдрома гиперкоагуляции, обусловленного наследственными тромбофилиями (Баймурадова С.М. 2002; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007; Koleva R., Dimitrova V. et al., 2005; Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al., 2005). Тромбофилия может быть следствием как дефекта различных компонентов системы гемостаза, так и различных дефектов одного и того же компонента (в результате точечных мутаций), при этом высока вероятность сочетания и с другими наследственными патологиями.

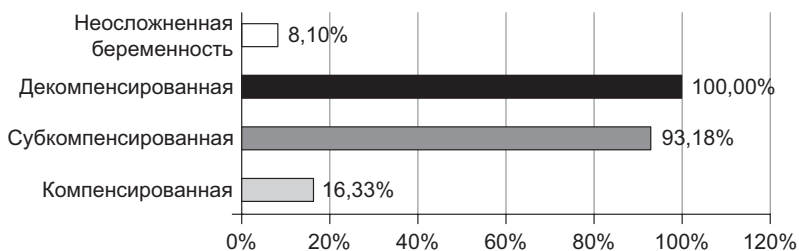
A.Y. Weintraub, E. Sheiner, A. Levy (2006) выявили, что частота наследственной тромбофилии в популяции составляет 0,2%. С ней связаны такие осложнения беременности, как синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода, привычное невынашивание. Перинатальная смертность при наследственной тромбофилии выше (5,3% по сравнению с 0,6% при неосложненной беременности). Однако после проведения мультивариантного анализа авторы приходят к заключению, что наследственная тромбофилия не является независимым фактором риска перинатальной смертности.

При неосложненной беременности наследственные тромбофилии не превышали 8,1%, что согласуется с данными M.G. Paidas, D.H. Ku (2004), которые показали, что частота генетических дефектов гемостаза в популяции составляет около 8%.

В 2005 г. O. Salomon, U. Seligsohn изучали связь между частыми формами тромбофилии (мутация фактора V Leiden, протромбина *G20210A*, метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T*), наличием волчаночного антикоагулянта и кардиолипидных антител, нарушением плодово-плацентарной гемодинамики и частотой развития ПН у первородящих здоровых женщин. Генетические мутации были обнаружены у 30,0% беременных. Исследования, проведенные рядом авторов (Стрижаков А.Н., 2010, 2013; Макацария А.Д., 2015; Тимохина Е.В., 2012), продемонстрировали клиническое значение не только материнских, но и фетальных тромбофилий в генезе ПН, при декомпенсированной форме ПН наследственные формы тромбофилии были выявлены в 100% случаев, фетальные формы тромбофилии — в 60% наблюдений. При этом при декомпенсированной ПН превалировало сочетание нескольких мутаций (от двух до пяти сочетаний наследственных тромбофилий).

В проведенном нами исследовании установлено клиническое значение материнских наследственных и приобретенных тромбофилий и их взаимосвязь с фетальными приобретенными и наследственными тромбофилиями. В результате исследования показано, что при компенсированной ПН наследственные формы тромбофилии выявлены у 16,33% беременных, при субкомпенсированной ПН — у 93,18%, а при декомпенсированной — у 100% (рис. 1.12).

В нашем исследовании установлено, что наиболее часто встречалась мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) *C677T*. При компенсированной ПН она выявлена в 8,16% случаев и только в виде гетерозиготных форм, в то время как при субкомпенсированной ПН данная мутация была обнаружена в 93,18% случаев (из них 59,5% составили гомозиготные и 33,68% — гетерозиготные



**Рис. 1.12.** Частота наследственных материнских тромбофилий при плацентарной недостаточности различной степени тяжести

формы). Установлено, что при декомпенсированной ПН мутация данного фермента встречалась во всех наблюдениях и в 57,14% она присутствовала в гомозиготном состоянии. МТНFR обеспечивает превращение 5,10-метилтетрагидроfolата в 5-метил-тетрагидроfolат, являющийся главной циркулирующей в организме формой фолиевой кислоты. Известно, что фолиевая кислота используется во многих биохимических процессах, включая метилирование гомоцистеина и синтез нуклеотидов. Ген, кодирующий МТНFR, находится на 1 хромосоме в локусе 1p36.3. Практическое значение имеют два аллеля: термолабильный аллель *C677T* и аллель *A1298C* (иногда обозначается как *C1298A*). Аллель *C677T* является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин заменен валином. При снижении активности фермента МТНFR 5-метилтетрагидроfolата не хватает для эффективного перевода гомоцистеина в метионин, и гомоцистеин начинает накапливаться в организме. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток (клеток выстилки кровеносных сосудов), что значительно повышает риск развития тромбозов.

Тромбогенное действие гомоцистеина связано с повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простагличлина, активацией фактора V, торможением активации протеина C, даун-регуляцией экспрессии тромбомодулина, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кроме того, высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят во второй половине беременности к ПН, ПЭ и тромботической микроангиопатии.

Следующим по частоте после мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы в нашем исследовании встречался полиморфизм «675 4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1*).

T. Agorastos, S. Karavida (2002), H. Howley, M. Walker., M. Rodger (2005), I. Kremenski, R. Koleva, V. Dimitrova (2005), A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, B. Dell'Uomo, E. Grandone (2004), A. Rasmussen, P. Ravn (2004) в своих работах показали, что к развитию тяжелой степени СЗРП часто приводят такие наследственные формы тромбофилии, как мутация фактора V Leiden и гена протромбина. При этом, по данным T. Agorastos, A. Karavida (2002), тяжелые осложнения беременности (тяжелые формы ПЭ и СЗРП, преждевременная отслойка плаценты) связаны в большей степени с наличием мутации FV Leiden, чем мутации протромбина.

В нашем исследовании сочетание нескольких наследственных материнских тромбофилий встречается только при суб- и декомпенсированной ПН в 64,39 и 100% случаев (табл. 1.3). При этом при субкомпенсированной ПН выявлено сочетание от двух до четырех, а при декомпенсированной ПН — от двух до пяти сочетаний наследственных тромбофилий.

Таблица 1.3

**Частота встречаемости наследственных материнских тромбофилий при плацентарной недостаточности различной степени тяжести**

Вид наследственной тромбофилии	ПН		
	Компенсированная ПН, %	Субкомпенсированная ПН, %	Декомпенсированная ПН, %
<b>Наследственные формы (всего)</b>	<b>16,33</b>	<b>93,18*</b>	<b>100*</b>
<b>Мутация MTHFR C677T</b>	<b>8,16</b>	<b>93,18*</b>	<b>100*</b>
Гомозиготная	–	59,5	57,14
Гетерозиготная	8,16	33,68*	42,86*
<b>Полиморфизм гена PAI-1 4G/4G</b>	<b>4,76</b>	<b>53,03*</b>	<b>70,87*</b>
Гомозиготный	–	6,62	34,02
Гетерозиготный	4,76	46,41*	36,85*
<b>Полиморфизм F Nag 46 C/T</b>	<b>4,08</b>	<b>37,88*</b>	<b>57,28*</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	4,76	37,88*	57,28*
<b>Полиморфизм в гене A-субъединицы фактора XIII 163 G/T</b>	<b>–</b>	<b>50,76</b>	<b>54,37</b>
Гомозиготный	–	12,69	20,0

Окончание табл. 1.3

Вид наследственной тромбофилии	ПН		
	Компенсированная ПН, %	Субкомпенсированная ПН, %	Декомпенсированная ПН, %
Гетерозиготный	–	38,07	34,37
<b>Мутация в гене протромбина G20210A</b>	–	<b>24,24</b>	<b>28,16</b>
Гомозиготная	–	4,41	11,26
Гетерозиготная	–	19,83	16,9
<b>Полиморфизм в гене фибриногена –455G/A</b>	–	–	<b>17,48</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	17,48
<b>Полиморфизм в гене гликопротеина Gr-Ia тромбоцитов 807C/T</b>	–	–	<b>5,83</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	5,83
<b>Полиморфизм в гене гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов 1565T/C</b>	–	–	<b>5,83</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	5,83
<b>Полиморфизм в гене гликопротеина GrIβα 434 C/T</b>	–	–	<b>2,91</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	2,91
<b>Полиморфизм «Н1/Н2»(HPA-2A/2B) в гене P2Y12-тромбоцитарного рецептора АДФ</b>	–	–	<b>11,65</b>
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	–	11,65
<b>Мультигенная форма тромбофилии</b>	–	<b>64,39</b>	<b>100</b>
Сочетание двух мутаций	–	31,1	28,6
Сочетание трех мутаций	–	22,2	40,0
Сочетание четырех мутаций	–	11,1	20,0
Сочетание пяти мутаций	–	–	11,4

Примечание: \* — достоверность различий с компенсированной ПН ( $p < 0,001$ ).

У беременных с декомпенсированной ПН преобладают гомозиготные формы. Установлено, что для тяжелых форм ПН характерно сочетание нескольких наследственных тромбофилий. Следовательно, частота выявления мутаций коррелирует со степенью тяжести ПН. При декомпенсированной ПН превалирует сочетание нескольких мутаций. Количество выявленных мутаций у одной пациентки коррелирует с тяжестью ПН. Сочетание нескольких мутаций и полиморфизмов приводит к развитию суб- и декомпенсированных форм ПН и СЗРП.

Сочетание дефектов различных компонентов системы гемостаза, нарастание их степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготных форм приводит к прогрессирующему снижению естественной противотромботической защиты и активации протромботических механизмов или сочетанию этих факторов. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером являются полиморфизм *PAI-1* и другие наследственные дефекты фибринолиза и АФС (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007; Mahajan S.D., Aalinkel R. et al., 2006). Необходимо отметить, что среди беременных с тяжелой декомпенсированной ПН генетические аномалии гемостаза обнаруживаются в 60–77,4% случаев, их мультигенные формы — в 70,2%, мутация в гене *MTHFR* — в 44%, мутация фактора V (лейденовская мутация) — у 10–15,5%, мутация в гене протромбина — у 6%. У 18,3% беременных с критическим состоянием плодово-плацентарной гемодинамики и генетической патологией гемостаза при беременности были различные венозные тромбоэмболические осложнения: тромбофлебит поверхностных и глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (Абдулраб А.С., 2006). Таким образом, в настоящий момент имеются доказательства влияния генетических факторов на формирование данной патологии, однако результаты этих исследований в различных популяциях пока неоднозначны, что требует проведения дальнейших исследований.

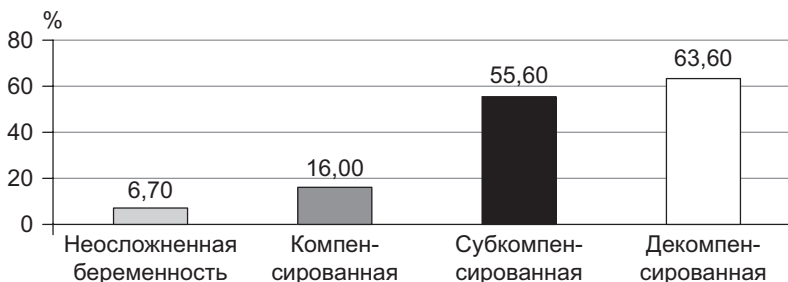
Таким образом, влияние наследственных дефектов гемостаза реализуется уже на самых ранних этапах развития плодного яйца, в дальнейшем приводя к развитию ПН и СЗРП.

В ряде наших и зарубежных исследований отмечается важная роль в патогенезе акушерских осложнений не только материнских, но и фетальных тромбофилий, а также их сочетаний с материнскими.

При этом эффекты фетальной тромбофилии приводят к развитию осложнений беременности и нарушениям состояния плода даже при отсутствии материнской тромбофилии. Однако наиболее неблаго-

приятным является сочетание материнской и фетальной тромбофилии.

В результате проведенного исследования нами установлено, что при компенсированной ПН наследственные формы фетальных тромбофилий выявлены в 16,0% наблюдений, в то время как при субкомпенсированной ПН — в 55,6%, а при декомпенсированной ПН — в 63,6% (рис. 1.13).



**Рис. 1.13.** Частота наследственных фетальных тромбофилий при плацентарной недостаточности различной степени тяжести

Как при наследственной материнской тромбофилии, наиболее часто у новорожденных встречалась мутация *S677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. При компенсированной ПН она выявлена в 8,0% наблюдений и только в виде гетерозиготных форм, в то время как при субкомпенсированной ПН данная мутация обнаружена в 33,3% наблюдений и только в гетерозиготной форме. При декомпенсированной ПН эта же мутация выявлена в 51,5% наблюдений, и из них у 9,06% — в гетерозиготной, в 42,44% — в гомозиготной форме. Следует отметить, что у здоровых новорожденных частота выявления данной мутации составила лишь 3,33%.

Обращает внимание, что сочетание нескольких наследственных фетальных тромбофилий наблюдается только при суб- и декомпенсированной ПН (31,3 и 51,5%). При этом при субкомпенсированной ПН выявлено сочетание двух и трех, а при декомпенсированной — сочетание двух, трех и четырех вариантов тромбофилий.

При анализе частоты встречаемости наследственных тромбофилий у матери и плода (табл. 1.4) следует отметить, что генные аномалии отмечаются и у здоровых беременных и новорожденных со сравнимой частотой (8,10 и 6,67%).

Таблица 1.4

**Частота встречаемости генетических форм тромбофилий у новорожденных при плацентарной недостаточности различной степени тяжести**

<b>Тяжесть СЗРП/ вид генетических форм тромбофилий</b>	<b>Компенс. ПН, %</b>	<b>Субкомпенс. ПН, %</b>	<b>Декомпенс. ПН, %</b>
Генетические формы (всего)	16,7	55,6	60*
Мутация MTHFR C677T, из них:	8,3	33,3	50,0*
– гомозиготная	–	–	20
– гетерозиготная	8,3	100**	80*
Полиморфизм гена PAI-I, из них:	8,3	22,2	40,0
– гомозиготный 4G/4G	–	–	75
– гетерозиготный 4G/5G	8,3	100**	25
Полиморфизм F Nag	–	11,1	10
Гомозиготный 46 C/C	–	–	–
Гетерозиготный 46 C/T	–	100	100
Полиморфизм 163 G/T в гене А-субъединицы фактора XIII	–	11,1	40*
Гомозиготный	–	–	–
Гетерозиготный	–	100	100
Полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена:	–	11,1	20
– гомозиготная I/D	–	–	–
– гетерозиготная I/D	–	100	100
Мутация в гене протромбина G20210A	–	22,2	30
Гомозиготная	–	–	33,3
Гетерозиготная	–	–	66,7
Мультигенная форма тромбофилии	–	31,3	51,5
Сочетание двух мутаций	–	66,7	40
Сочетание трех мутаций	–	33,3	40
Сочетание четырех мутаций	–	–	20

Примечание: \* — достоверность  $p < 0,01$ ; \*\* — достоверность  $p < 0,001$ .



При компенсированной ПН частота наследственных тромбофилий у матери и плода одинакова (16,33 и 16,7%), в то время как при суб- и декомпенсированной ПН частота выявляемости у матери выше (93,11 и 55,6%; 100 и 60%).

Следовательно, наличие генетической тромбофилии у плода предопределяет его отставание в росте, но не влияет на тяжесть данного внутриутробного нарушения.

По частоте встречаемости среди всех форм генетических тромбофилий и у беременной и у плода первое место занимает мутация *S677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Обращает внимание, что и при неосложненной беременности, и при компенсированной ПН мутации и у матери, и у плода не отличаются и представлены только в гетерозиготном состоянии.

При субкомпенсированной ПН частота мутации в гене *MTHFR* у матери в 3 раза выше (93,18 и 33,33%), а при декомпенсированной ПН — в 2 раза выше (100 и 50,0%), чем у плода. Следовательно, в развитии тяжелых форм ПН большее значение имеет материнская мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, преимущественно в гомозиготной форме. Полиморфизм гена *PAI-1 4G/4G* встречается у беременных и новорожденных при неосложненном течении гестации.

При суб- и декомпенсированной ПН полиморфизм гена *PAI-1 4G/4G* отмечен как у беременной, так и у плода, при этом при декомпенсированной ПН и у матери, и у новорожденного преимущественно в гомозиготной форме.

Следует отметить высокую частоту (40%) встречаемости у плода полиморфизма в гене *A-субъединицы фактора XIII 163 G/T* при декомпенсированной ПН.

Мутация в гене протромбина *G20210A* выявляется только при суб- и декомпенсированной ПН у матери и у плода с одинаковой частотой (субкомпенсированная ПН — 24,24 и 22,2%, декомпенсированная ПН — 28,16 и 30,0%).

Сочетание нескольких мутаций отмечено и у новорожденного, и у матери только при суб- и декомпенсированной ПН. Однако у матери мультигенная форма тромбофилии встречается в 2 раза чаще, чем у плода (при субкомпенсированной ПН — 64,39% и 31,30%, при декомпенсированной ПН — 100 и 51,5%).

Таким образом, этиология развития ПН даже при отсутствии явных нарушений со стороны матери может быть связана с наличием генных полиморфизмов у плода. В развитии ПН тяжелой формы большое значение имеет сочетание материнских и фетальных тромбофилий.

Выявление высокой частоты тромбофилий у детей, повышение частоты их встречаемости по мере прогрессирования ПН позволяет высказать предположение о патогенетической роли тромбофилии плода в генезе осложненного течения беременности. При обнаружении нарушений плацентарного кровотока, ПН с высокой степенью вероятности можно предположить наличие фетальной тромбофилии.

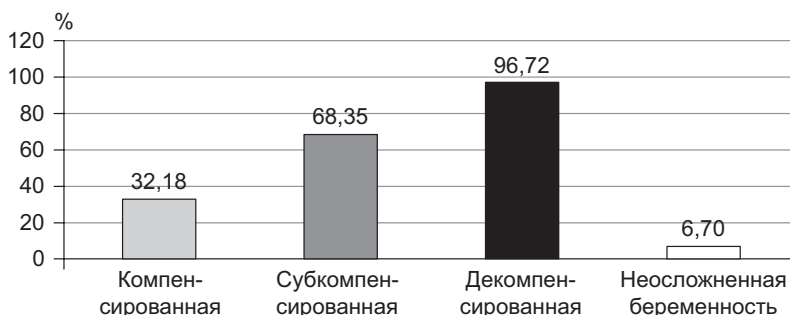
О возможной роли фетальной тромбофилии в генезе развития тяжелых форм ПН указывается и в работах ряда отечественных и зарубежных авторов. L. Tranquilli, M. Emanuelli (2006) показали, что при тромбофилии у матери высок риск развития тромбозов, ПЭ, а тромбофилия у плода вызывает синдром задержки роста и антенатальную гибель плода. С генетической тромбофилией плода связаны наблюдения его антенатальной гибели при отсутствии явных причин данного осложнения.

При изучении роли иммунопатологических процессов в генезе осложнений беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций, в частности образование антител к некоторым собственным фосфолипидам, на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов (Сидельникова В.М., 2002; Balasch J., 1993, 2010; Martinez-Zamora et al., 2009, 2010; Cervera R., Balasch J., 2010; Lazaro I., Carmona F., Reverter J.C., Cervera R., Tassies D., Balasch J., 2009). Фосфолипиды являются универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий во многих тканях организма. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при АФС (Насонов Е.Л., 1989; Kandiah D.A., Krilis S.A., 1996; Moccia F., Greco G., 1994; Morrow J., Page R., Al Hilali M., D'Sa S., Reilly M.M., 2010; Repéssé X., Freund Y., Mathian A., Hervier B., Amoura Z., Luyt C.E., 2010; Sperati C.J., Streiff M.B., 2010). АФС — приобретенная аутоиммунная форма патологии, характеризующаяся наличием циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА) клеточных мембран. Она определяется как наличие волчаночного антикоагулянта и (или) АФА и кофакторам фосфолипидов — антител к  $\beta 2$ -гликопротеину 1, аннексину V и протромбину, которые вызывают выкидыши, тромбозы, преэклампсию, СЗРП, декомпенсированную форму ПН, отслойку плаценты. АФА могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии (Rai R.S., Clifford K., Cohen H., Began L., 1995). Образование антител под воздей-

ствием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза, их концентрация в сыворотке высокая, персистирующая, определяются белки — кофакторы, присутствует патогенетическая связь с АФС (Ogasawara M., Aoki K., Matsuura E., Kunitatsu M., 1995; Robbins D.L., Leung S., Milk-Blair D.J., Ziboh V., 1998). АФА влияют на процесс имплантации, дальнейший рост и развитие эмбриона и плода, приводя к развитию ПН и СЗРП (Чайка В.К., Могилевкина И.А., 2001; Сидельникова В.М., 2002; Kutteh W.H., 1999).

Установлено, что АФА влияют на процесс имплантации, глубину децидуальной инвазии трофобласта (Сидельникова В.М., 2002; Ieko M., Sawada K.I., Koike T. et al., 1999). Исследования последних лет показали, что АФА могут вызывать прямое ворсинчатое и вневорсинчатое поражение трофобласта. Было экспериментально доказано, что данное воздействие приводит к нарушению формирования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта и нарушению инвазии трофобласта (Di Simone N., Castellani R., Caliendo D., Caruso A., 2002; Stone S., Khamashta M.A., Poston L., 2001; Yacobi S., Ornoy A., Blumenfeld Z., Miller R.K., 2002). Еще одним механизмом патогенного влияния АФА является снижение уровня интерлейкина-3, который является активным фактором роста трофобласта и способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (Peaceman et al., 1993; Shoenfeld Y., Sherer Y., Fishman P., 1998; Di Simone N., Meroni P.L., De Papa N. et al., 2000). С АФС связаны плацентарный сосудистый спазм, эндотелиопатия сосудов плацентарной ткани и отложение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в межворсинчатом пространстве. АФС может проявляться повторными потерями беременности, развитием первичной ПН с декомпенсацией, ПЭ, антенатальной гибелью плода, что отмечается у 10–15% беременных (Тимохина Е.В., 2013). В результате нашего исследования установлено, что как у здоровых женщин и новорожденных, так и при ПН определялись циркулирующие АФА и антитела к их кофакторам, но частота их выявления и концентрация значительно отличались при ПН различной степени тяжести. Циркулирующие АФА у здоровых беременных выявлены только в 6,7%. Средняя концентрация циркулирующих АФА составила  $0,07 \pm 0,02$  ЕД/мл. В то же время при ПН циркулирующие АФА выявлены в 62,11% случаев, при компенсированной ПН — в 32,18%, субкомпенсированной ПН — в 68,35%, декомпенсированной ПН — в 96,72% (рис. 1.14).

Нами выявлено, что прогностически неблагоприятной по развитию СЗРП, степени его тяжести, сочетанию с гемодинамическими нару-



**Рис. 1.14.** Частота циркулирующих антител к фосфолипидам при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности различной степени тяжести

шениями и низкой эффективностью проводимой терапии является концентрация АФА, равная 0,6 ЕД/мл или более. При данной концентрации АФА у 80,77% беременных ПН развивалась на фоне умеренной (44,44%) и тяжелой (55,56%) ПЭ. У 6,18% пациенток развился приступ эклампсии. Среди беременных с концентрацией АФА более 0,6 ЕД/мл преобладала суб- и декомпенсированная ПН (60,26 и 24,72%).

При повышенном уровне АФА данный синдром в 100% случаев сочетался с гемодинамическими нарушениями в фетоплацентарной системе, из которых в 68,6% случаев отмечены сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. В 88,6% случаев при данном осложнении медикаментозная коррекция была неэффективной.

Высокий процент наблюдений, в которых медикаментозная коррекция неэффективна, объясняется тем, что в достоверно большем (77,5%) числе наблюдений ПН при АФА более 0,6 ЕД/мл развивалась на фоне ПЭ.

Высокий процент наблюдений (77,5%), при которых течение беременности осложнено развитием ПЭ и ПН, обусловлен сложным комплексом воздействия циркулирующих АФА на фетоплацентарный комплекс. Циркуляция АФА приводит к повреждению эндотелия, уменьшению противотромботического потенциала, нарушению тонуса сосудистой стенки, определяющим повышенную чувствительность к прокоагулянтным стимулам и обуславливающим нарушение микроциркуляции.

Вызванные этим дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как

следствие, эндотелиопатия являются причиной дальнейшего снижения перфузии плаценты и сопровождаются развитием гипоксических изменений и еще большим повреждением эндотелия. Более того, не только на этапе имплантации плодного яйца и плацентации проявляются эффекты циркулирующих АФА, но и на более поздних стадиях, когда процесс формирования фетоплацентарного комплекса практически завершен. Гиперкоагуляция и нарушение фибринолитического контроля, опосредованное воздействием АФА, являются причиной тромбирования маточно-плацентарных сосудов вплоть до полного блока микроциркуляции. Данный фактор приводит к снижению перфузии плаценты или усугублению уже существующей гипоперфузии, что, несомненно, является причиной возникновения вторичной ПН или прогрессирования уже существующей.

Важно также, что не только эндотелиальные клетки материнских сосудов, но и клетки трофобласта участвуют в поддержании внутрисосудистого гемо- и гомеостаза, поскольку экспрессируют целый ряд генов, участвующих как в регуляции свертывания крови, так и в регуляции сосудистого тонуса (Баймурадова С.М., 2002).

Известно, что АФА обладают способностью проникать через плаценту от матери к плоду. Проникающая способность антител к трансплацентарному переходу зависит от концентрации в материнском кровотоке: чем выше концентрация АФА в крови матери, тем больше антител оказывается в крови новорожденного. Концентрация АФА в крови и сыворотке новорожденного в несколько раз превышает таковую у матери, что объясняется значительно меньшим объемом циркулирующей крови новорожденного по сравнению с материнским организмом.

В результате проведенного нами исследования установлено, что значение АФА у новорожденных более 0,6 ЕД/мл при ПН выявлено в 32,3% наблюдений. Из них в 16,7% — при компенсированной ПН, в 33,3% — при субкомпенсированной ПН и в 50,0% — при декомпенсированной ПН.

Установлено, что концентрация АФА новорожденных напрямую коррелировала с концентрацией материнских АФА.

Высокий процент новорожденных с повышенной концентрацией АФА при декомпенсированной ПН объясняется тем, что в организме плода, как и у матери, циркулирующие АФА приводят к повреждению эндотелия, уменьшению противотромботического потенциала и нарушению тонуса сосудистой стенки, что обуславливает нарушение микроциркуляции.

Таким образом, по результатам наших исследований показано следующее. С одной стороны, циркуляция АФА в материнском кровотоке приводит к нарушению микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе и гипоперфузии плаценты, что обуславливает недостаточный приток кислорода и питательных веществ к плоду. С другой стороны, эндотелиопатия и нарушение микроциркуляции в организме плода, обусловленное циркуляцией АФА, приводит к нарушению трофических и обменных процессов в плодовых тканях.

Следовательно, недостаточное поступление кислорода и нутриентов на фоне сниженных обменных и трофических процессов в организме плода приводит к тяжелой степени СЗРП и высокому проценту неэффективности проводимой комплексной терапии.

Таким образом, циркуляция АФА в кровотоке как матери, так и плода имеет важное значение в прогнозировании развития СЗРП, степени его тяжести и эффективности проводимой терапии. Повышенные концентрации циркулирующих АФА (более 0,6 ЕД/мл) в сыворотке крови матери и новорожденного коррелируют с частотой тяжелых форм СЗРП, со сроками появления и скоростью прогрессирования этого синдрома и эффективностью проводимой терапии.

#### **Роль кофакторов АФА в развитии ПН.**

В последнее время появилось большое количество доказательств, что АФА являются ключевым звеном в патогенезе тромботических и акушерских осложнений. Это не просто воздействие АФА; их взаимодействие с антигенами — кофакторами — на фосфолипидной поверхности приводит к протромботическому состоянию. Таким образом, большинство реакций, контролирующих процесс свертывания крови, происходит на поверхности фосфолипидов. Ранее считалось, что АФА могут непосредственно воздействовать на отрицательно заряженные фосфолипиды. Однако позже установлено, что в большинстве случаев АФА направлены к протеинам плазмы, которые располагаются на анионных поверхностях фосфолипидов. Среди них протромбин, аннексин V,  $\beta$ 2-гликопротеин I — самые распространенные кофакторы, так называемые антигенные мишени.

В результате проведенного нами исследования установлено, что прогностически неблагоприятной для развития ПН тяжелой степени, выраженных гемодинамических нарушений и низкой эффективности проводимой терапии является величина антител к протромбину, равная и превышающая 2,1 ЕД/мл. При ПН повышенная концентрация антител к протромбину (более 2,1 ЕД/мл) выявлена в 30,8% наблюдений.

Важно отметить, что повышенная концентрация антител к протромбину увеличивает в 4 раза риск развития декомпенсированной ПН,

сочетающийся с гемодинамическими нарушениями в фетоплацентарной системе и не поддающийся медикаментозной коррекции в 68,4% случаев.

Крайне неблагоприятным является обнаружение антител к аннексину V у беременной более 0,2 ЕД/мл. В 70% случаев высокий уровень антител к аннексину V отмечается при критическом состоянии плодового кровотока и СЗРП III степени (83%), при этом ПН развивается на фоне тяжелой ПЭ с ранним началом. При декомпенсированной ПН высокий уровень антител к аннексину V отмечался и у новорожденного, причем показанием к досрочному родоразрешению во всех наблюдениях являлось критическое состояние плода и ПЭ с отсутствием эффекта от лечения. У 50% беременных с суб- и декомпенсированной ПН уровень антител к протромбину в крови матери — более 2,1 ЕД/мл. При декомпенсированной ПН в 40% наблюдений отмечается высокий уровень антител к протромбину у новорожденного (у 75% — выше, чем у матери). В 80% наблюдений при этом выявляется СЗРП III степени (Тимохина Е.В., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт., 2015).

Таким образом, АФА, антитела к кофакторам АФА, а также их сочетание имеют важное прогностическое значение в развитии тяжелых форм СЗРП и критического состояния плода. Частота встречаемости циркулирующих антител и их концентрация в сыворотке крови матери и новорожденного коррелируют со степенью тяжести СЗРП, сроками появления, скоростью прогрессирования этого осложнения беременности, а также эффектом от терапии. Наиболее прогностически неблагоприятным по развитию критического состояния плода является наличие АФА, антител к протромбину, а также их сочетание как в крови матери, так и в крови новорожденного.

## **1.5. АПОПТОЗ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

В настоящее время большое значение в патогенезе СЗРП и критического состояния плода также отводится нарушениям таких процессов, как апоптоз и пролиферация. Формирование фетоплацентарного комплекса неразрывно связано с процессом апоптоза. Апоптоз — программированная клеточная гибель, контролируемая генетически и характеризующаяся митохондриальной дисфункцией, активацией протеолитических ферментов (каспаз), специфической фрагментацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), расщеплением плазматической мембраны и распадом клетки на апоптотические тельца. Высоким

уровнем апоптоза во вневорсинчатом трофобласте можно объяснить недостаточную инвазию и отсутствие трансформации спиральных артерий, наблюдаемую при СЗРП. При этом отмечается нарушение дозированного инвазивного роста трофобласта, нарушение его ремоделирования, прогрессирующее апонекроза с высвобождением ДНК, прогрессирующее эндотелиальная дисфункции, возрастание продукции свободных радикалов. Указанные процессы приводят к прогрессирующему ишемии при нарастании тяжести гемодинамических нарушений, суб- и декомпенсации тканевого метаболизма и далее — к критическому состоянию плода. С целью оценки значения плацентарного апоптоза и пролиферации в генезе ПН различной степени тяжести нами было проведено иммуногистохимическое исследование. При изучении процессов апоптоза рассматривались экспрессия антиапоптозного белка Bcl-2 в ткани плаценты и уровень антител к аннексину V, который является маркером апоптоза и используется как проба на апоптоз клеток, в то же время проявляет свойства естественного антикоагулянта.

В результате исследования процессов плацентарного апоптоза установлено, что при неосложненной беременности уровень апоптоза в плацентарной ткани крайне низкий (что подтверждено высоким уровнем экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 и низким титром антител к аннексину V в крови женщин и новорожденных). При компенсированной ПН степень экспрессии Bcl-2 была интенсивной в синцитиотрофобласте ворсин и немногочисленных синцитиальных узелках, а также от слабой до умеренной в терминальных ворсинах. Степень экспрессии Bcl-2 в плацентарной ткани женщин с компенсированной ПН в среднем составила  $2,33 \pm 0,12$  балла. При исследовании экспрессии Bcl-2 в плацентарной ткани при субкомпенсированной ПН было выявлено, что экспрессия Bcl-2 проявлялась цитоплазматической реакцией в синцитиотрофобласте ворсин и синцитиальных узелках, а также в свободных симпластах. Следует отметить, что степень экспрессии данного белка была неодинаковой в различных плацентах данной группы. Так, при субкомпенсированной ПН экспрессия Bcl-2 была от умеренной (2 балла) до низкой (1 балл). В то же время, независимо от варианта строения ворсин, в синцитиотрофобласте выявлялись участки со сниженной или даже полностью отсутствующей экспрессией данного белка.

Установлено, что о нарастании интенсивности процессов апоптоза при субкомпенсированной ПН говорит и увеличение частоты наблюдений с повышенной концентрацией антител к аннексину V в 10 раз по сравнению с неосложненной беременностью и в 12 раз у новорожденного.



Наиболее значимые процессы декомпенсации в плацентарной ткани, проявляющиеся крайне низкой ингибцией апоптоза (следовательно, его высоким уровнем), отмечены нами при критическом состоянии плода. Так, при декомпенсированной ПН экспрессия Bcl-2 проявлялась цитоплазматической реакцией в синцитиотрофобласте ворсин и синцитиальных узелках, а также в свободных симпластах.

При декомпенсированной ПН экспрессия Bcl-2 была от крайне низкой (0—1 балл) до низкой (1 балл), следовательно, уровень апоптоза был высоким и очень высоким. Отмечены также многочисленные участки с полностью отсутствующей экспрессией данного белка.

В то же время о высоком уровне апоптоза при декомпенсированной ПН свидетельствует не только низкий уровень экспрессии Bcl-2, но и высокая частота наблюдений с концентрацией антител к аннексину V выше пороговой (в 65,7% наблюдений в крови матери и в 48,6% у новорожденного).

Таким образом, наиболее значимый уровень апоптоза отмечен нами при критическом состоянии плода. Полученные данные можно объяснить следующим образом: снижение экспрессии Bcl-2 в синцитиотрофобласте при ПН приводит к активации апоптоза в указанных участках и, таким образом, к повреждению синцития. Это, в свою очередь, сопровождается резким снижением трансплацентарного обмена и приводит к развитию или нарастанию степени тяжести уже имеющейся ПН и СЗРП. Регуляция апоптоза в плаценте чрезвычайно сложна. В ворсинчатом трофобласте апоптоз регулируется параллельно с дифференцировкой трофобластических клеток и слиянием их в синцитиотрофобласт. При трансформации цитотрофобласта в синцитий стареющие клетки трофобласта вступают в апоптоз и замещаются новым синцитием. Однако результаты проведенного нами исследования позволяют предположить, что повышенная активация процессов апоптоза приводит к повреждению синцития, что ведет к существенному снижению трансплацентарного обмена и усугублению ПН — нарастанию степени тяжести СЗРП.

Усиленный апоптоз в трофобласте, наблюдаемый при осложнениях беременности, может запускаться гипоксией (Kadyrov M., Kaufmann P., Huppertz B., 2001; Levy R., Smith S.D., Chandler K., Sadovsky Y., Nelson D.M., 2000; Kilani R.T., Mackova M., Davidge S.T., Guilbert L.J., 2003). Как известно, гипоксия — это один из факторов, запускающих митохондриальный путь апоптоза. Как показали исследования, при доношенной беременности гипоксия усиливает апоптоз путем снижения экспрессии Bcl-2, усиления синтеза p-53 белка и активизации каспаз-9, -3 (Perkins J., St John J., Ahmed A., 2002).

Пролиферация оценивалась по уровню ядерного антигена пролиферирующих клеток Ki-67. При СЗРП I степени степень экспрессии Bcl-2 была интенсивной в синцитиотрофобласте ворсин и немногочисленных синцитиальных узелках, а также от слабой до умеренной в терминальных ворсинах. При нарастании степени тяжести СЗРП отмечается дальнейшее снижение экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 в плацентарной ткани. О высоком уровне апоптоза при СЗРП III степени свидетельствует не только низкий уровень экспрессии Bcl-2, но и высокая концентрация антител к аннексину V. Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при СЗРП был достаточно низким. При развитии ПН и по мере его прогрессирования пролиферация клеток в плаценте изменялась. Установлено, что при ПН уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 был достаточно низким.

Так, при компенсированной ПН Ki-67-позитивные клетки составляли лишь  $34,2 \pm 1,8$  на 100 клеток (табл. 1.5).

Таблица 1.5

**Маркер пролиферации при плацентарной недостаточности различной степени тяжести (число пролиферирующих клеток на 100)**

Маркер пролиферации	Неосложненная беременность	Компенсированная ПН	Субкомпенсированная ПН	Декомпенсированная ПН и критическое состояние плода
Ki-67	$56,3 \pm 1,2:100$	$34,2 \pm 1,8:100$	$12,2 \pm 1,4:100$	$6,17 \pm 1,2:100$

При нарастании степени тяжести ПН отмечается дальнейшее уменьшение числа пролиферирующих клеток. При субкомпенсированной ПН количество активно пролиферирующих клеток снизилось до  $12,2 \pm 1,4:100$ , а при декомпенсированной ПН и критическом состоянии плода была отмечена крайне низкая интенсивность пролиферации — всего  $6,17 \pm 1,2:100$  (рис. 1.15, см. цв. вклейку). Ki-67-позитивные клетки выявлялись в основном в строме ворсин. Таким образом, нами выявлено, что при нарастании степени тяжести ПН отмечается снижение пролиферативной активности в плаценте. Более того, меняется локализация активно пролиферирующих клеток. Так, при компенсированной ПН активно размножающиеся клетки располагались в синцитиотрофобласте, тогда как при декомпенсированной ПН — в строме ворсин.

Вследствие усиленного апоптоза и сниженной пролиферации трансплацентарный обмен при декомпенсированной ПН оказывается крайне низким. Выявленные особенности, несомненно, находят свое отражение в клиническом течении ПН тяжелой степени, обуславливая

резистентность к проводимой терапии, ухудшение состояния плода и неблагоприятные перинатальные исходы (рис. 1.16).



**Рис. 1.16.** Значения апоптоза и пролиферации в плаценте в генезе критического состояния плода

Плацентарная ткань постоянно растет в течение гестации. Нормальный рост тканей является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между указанными процессами приводит к возникновению патологии плаценты и к дефектам развития эмбриона. В частности, аномальное снижение апоптоза приводит к неполной дифференциации клеток в соответствующей структуре органов. Не менее 30 магнийзависимых плацентарных белков (прежде всего, митогениндуцируемых киназ)

вовлечены в процессы апоптоза и пролиферации. Дефицит магния приводит к уменьшению биологической активности этих белков и, как результат, порождает дисбаланс между пролиферацией и апоптозом: клетки, которые должны пролиферировать, отмирают, в то время как клетки, которые должны инициировать апоптоз, продолжают размножаться. Аномальное развитие плода и плаценты является прямым следствием указанного дисбаланса. При дефиците магния у матери развивается СЗРП и гипоплазия плаценты. С физиологической точки зрения магний стимулирует апоптоз клеток в плацентарной ткани, и возможным механизмом является активация каспазы. Стимулированный гипоксией плацентарный апоптоз еще более возрастает при увеличении концентрации внеклеточного магния (Gude N.M., Stevenson J.L., 2000).

*Клиническая картина дефицита магния у беременных.* Симптоматика дефицита магния характеризуется рядом клинических проявлений, включающих нервно-мышечные (судороги скелетных мышц, головкружение, утомляемость), психические (депрессия, беспокойство, снижение концентрации внимания), биохимические (гипомагниемия, гипокальциемия, гипокалиемия), эндокринные (нарушение синтеза инсулина, повышенный выброс катехоламинов, размягчение костной ткани и эмали зубов, выпадение волос и повышение ломкости ногтей), сердечно-сосудистые (атеросклероз, гипертония, склонность к тромбообразованию) и другие висцеральные симптомы (ларингоспазм) наряду с расстройствами функции пищеварительной системы (дискинезия желчевыводящих путей, диффузные абдоминальные боли, поносы или запоры, уролитиаз). Помимо этих основных симптомов дефицита, беременным также свойственны некоторые специфические клинические признаки гипомагниемии. Это угроза прерывания беременности, ПН, гипотрофия плода, гиповитаминоз D, высокая частота развития гестоза, преждевременная родовая деятельность, нарушение раскрытия шейки матки в родах, нарушения в периоде изгнания (нарушение сократительной активности матки, снижение силы схваток), боли в пояснице и спине, а также боли и чувство тяжести в области диафрагмы таза. Данные симптомы могут быть подразделены на две основные группы: непосредственные проявления дефицита и более отдаленные по времени проявления. К непосредственным проявлениям дефицита магния относится состояние повышенной нервной возбудимости, особенно заметное на мышечных клетках, для которых деполяризация является основной функцией, и при дефиците магния происходит ее нарушение. К долговременным отрицательным эффектам относятся прежде всего воздействия, связанные с развитием магнийзависимой недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которая

может проявляться как кальцификацией (старением) плаценты, суставов и связочного аппарата, старением костей, так и уменьшением эластичности различных тканей. В частности, у женщин с дефицитом магния в родах наблюдается более высокая частота разрывов промежности в родах (Кошелева Н.Г., 1999). К другим проявлениям длительного дефицита магния относится камнеобразование в желчных путях, почках и мочевом пузыре, накопление токсичных элементов (Ni, Pb, Cd, Be, Al), формирование инсулинорезистентности и сахарного диабета.

С клинической точки зрения дефицит магния часто наблюдается при беременности и в период лактации. Он провоцирует не только возникновение судорог икроножных мышц, но и аритмии, меняет глюкозотолерантность тканей, повышает риск избыточной прибавки массы тела и развития гестационного диабета. В доказательной медицине (обзоры Cochrane) приводятся данные по безопасному и высокоэффективному приему при беременности препаратов, основанных всего на двух органических солях магния — лактате и цитрате (Yang G.L., Jewell D., 2002; Makrides C., 2010). В связи с этим терапия проверенными многочисленными клиническими исследованиями и многолетней практикой применения препаратами (такими как Магне В6<sup>◆</sup> и Магне В6 форте<sup>◆</sup> — комбинация лактата или цитрата магния с пиридоксином) приобрела особое значение во время беременности и на этапе предгравидарной подготовки. Восполнение дефицита магния посредством разрешенных к применению во время беременности препаратов магния с высокой биодоступностью этого микроэлемента [Магне В6<sup>◆</sup>, Магне В6 форте<sup>◆</sup> SANOFI (Франция)] и правильно сбалансированной диеты способствует восстановлению нормального функционирования описанных молекулярных каскадов и оказывает положительное действие на плацентарную функцию. Как известно, цитрат характеризуется рядом существенных преимуществ в использовании перед другими органическими (например, оротат), а в особенности перед неорганическими солями магния (оксид магния, сульфат магния, хлорид магния). Так, цитрат магния обладает самой высокой биоусвояемостью среди органических и неорганических солей магния и способствует максимальной активации транспорта магния внутрь клетки. Цитрат выступает в качестве центрального субстрата цикла Кребса, а практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным транспортером магния внутрь клетки. Важно использовать именно комбинацию органической соли магния с пиридоксином, так как пиридоксин способствует улучшению биодоступности магния. При применении Магне В6 форте<sup>◆</sup> возможна непосредственная коррекция не только дефицита магния, но и дефицита цитрата аниона. Цитраты

важны для женщин, получающих преимущественно углеводистое питание, склонных к возрастанию уровней глюкозы в крови, и пациенток с оксалатурией. На фоне восполнения цитратов улучшается усвоение как кальция, так и магния в соединительной ткани, и особенно в костной ткани. Цитрат магния, содержащийся в препарате Магне В6 форте<sup>▲</sup>, приводит к большему увеличению содержания калия и магния в плазме крови и вызывает значительное повышение активности Na, K-насосов в эритроцитах. Магне В6<sup>▲</sup> и Магне В6 форте<sup>▲</sup> — это оптимальная комбинация магния и витамина В6. Витамин В6 способствует усвоению магния в кишечном тракте, проникновению магния в клетки, удерживает его внутри клеток. В свою очередь, магний способствует активации витамина В6 в печени и снижает токсикогенный эффект других лекарственных препаратов на печень. Восполнение дефицита магния в клинической практике приводило к значительному снижению риска преждевременных родов, низкого веса при рождении (менее 2500 г) и госпитализации женщины. Необходимо отметить важность применения оригинальных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана клинически, особенно для такой категории пациентов, как беременные. Магне В6<sup>▲</sup> проверен в 50 исследованиях, 22 из которых — в области акушерства и гинекологии. Суммарно в исследованиях на Магне В6<sup>▲</sup> приняли участие 9000 пациентов.

Таким образом, ПН в целом является мультифакториальной и полиэтиологичной патологией, обусловленной как материнскими, так и плодово-плацентарными причинами, в ряде наблюдений — генетически обусловленными и трудноуправляемыми. Тем не менее знание основ патогенеза ПН позволяет понять механизм развития ее декомпенсированной формы и критического состояния плода.

## **1.6. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПЛОДА**

Ангиогенные (сосудисто-эндотелиальный, фактор роста плаценты и их растворимый плазменный рецептор) и метаболические (инсулиноподобный) факторы роста, генетические дефекты гемостаза, циркулирующие антифосфолипидные антитела и антитела к их кофакторам, процессы апоптоза и пролиферации предопределяют становление, развитие и функционирование системы «мать—плацента—плод». Их патологические изменения вызывают комплекс морфофункциональных нарушений в плаценте, предопределяющий развитие ПН и СЗРП.

ПН представляет собой клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляющийся нарушением роста и развития плода, его гипоксией, возникающими в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма. В то же время полноценное снабжение плода необходимыми субстанциями зависит не только от поступления этих субстанций с кровью матери, но и от способности самой плаценты к адекватному транспорту этих веществ (Волощук И.Н., Милованов А.П., 2002).

Поступление кислорода и питательных веществ к плоду определяется нормальным функционированием трех основных звеньев маточно-плацентарной системы:

- 1) достаточным поступлением субстанций с кровью матери, что определяется составом ее крови и уровнем кровотока в межворсинчатом пространстве;
- 2) состоянием ворсинчатого дерева, определяющим способность к обмену субстанциями между кровью матери и плода;
- 3) состоянием пуповины, определяющим поступление к плоду обогащенной кислородом и питательными веществами крови (Волощук И.Н., Милованов А.П., 2006; Cetin I., Antonazzo P., Kingdom J., Hupperts B., 2005).

Спиральные артерии во время беременности претерпевают значительные гестационные изменения. Отсутствие или недостаточность гестационных изменений спиральных артерий вследствие нарушения процессов апоптоза и пролиферации, влияния наследственных дефектов гемостаза и АФА приводит к изменению кровотока в межворсинчатом пространстве и опосредуется в виде определенных морфологических признаков. Паренхима плаценты, ее ворсинчатое дерево является вторым звеном маточно-плацентарной системы, определяющим эффективность обмена субстанциями между кровью матери, омывающей ворсины, и кровью плода, находящейся в сосудах ворсин. Обменная и транспортная функции ворсин зависят от типа строения ворсинчатого дерева, степени его васкуляризации, состояния сосудов ворсинчатого ворсин. В плаценте имеются разные типы ворсин, существенно различающиеся по способности к обмену и транспорту питательных веществ и газов. По мере прогрессирования беременности происходит закономерная смена типов ворсин: недифференцированный вариант промежуточных ворсин сменяется на дифференцированный, появляются терминальные ворсины, и их число увеличивается к концу беременности. В терминальных ворсинах за счет периферического расположения синусоидно расширенных капилляров и образования син-

цитиокапиллярных мембран создаются максимально благоприятные условия для газообмена между кровью матери и плода. Появление и прогрессирующее увеличение числа терминальных ворсин в последнем триместре беременности отражает возрастающую потребность плода в кислороде в условиях его интенсивного роста и органогенеза.

При ПН проводимое нами морфологическое исследование плацент выявляло патологические изменения на уровне как первого (особенности строения межворсинчатого пространства), так и второго (строение ворсинчатого дерева) звеньев маточно-плацентарной системы.

Согласно общепринятому мнению, увеличение количества и размера сосудов в ворсинах является проявлением компенсаторной реакции ворсинчатого дерева в ответ на повышение потребности транспорта субстанций, и в первую очередь кислорода. При декомпенсированной ПН отмечается высокая частота нарушений материнского кровотока — 71,4%, что достоверно выше аналогичного показателя при компенсированной ПН (табл. 1.6).

Морфологические проявления нарушений материнского кровотока при декомпенсированной ПН были следующими: преобладали умеренно выраженные нарушения кровотока длительного характера (рис. 1.17, см. цв. вклейку), проявляющиеся инфарктами, афункциональными зонами, тромбозом межворсинчатого пространства.

Таблица 1.6

**Частота и характер морфологических проявлений нарушений  
маточно-плацентарного кровотока**

<b>Вид патологии межворсинчатого пространства</b>	<b>Компенсированная ПН, %</b>	<b>Декомпенсированная ПН, %</b>
Старые инфаркты	6	17,14**
Свежие инфаркты	2	17,14*
Афункциональные зоны	12	25,7**
Сужение межворсинчатого пространства	8	14,3***
Периворсинковый фибриноид	6	8,6
Межворсинковый фибриноид	4	5,7
Тромбоз межворсинчатого пространства	4	8,6**
Ретроплацентарная гематома	6	8,6

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$  — достоверность различий с компенсированной ПН.



С высокой частотой при декомпенсированной ПН наблюдались отклонения в формировании ворсинчатого дерева: зрелое ворсинчатое дерево встретилось всего в 8,6% наблюдений.

При декомпенсированной ПН отмечались все варианты нарушений строения ворсинчатого дерева, наиболее часто — варианты дифференцированных промежуточных ворсин — 34,3% и хаотичных склерозированных ворсин (рис. 1.18, см. цв. вклейку) — 28,57%, гиповаскуляризация ворсинчатого дерева.

Отмечено также значительное увеличение количества синцитиальных узлов.

В целом морфология плаценты при ПН характеризуется высокой частотой нарушений материнского кровотока с преобладанием изменений, обусловленных недостаточным притоком материнской крови в межворсинчатое пространство. Наиболее частыми морфологическими проявлениями нарушения кровотока в межворсинчатом пространстве были инфаркты, афункциональные зоны, равномерное сужение и тромбоз межворсинчатого пространства. При исследовании состояния ворсинчатого дерева отмечено значительное уменьшение числа наблюдений с нормальным строением ворсинчатого дерева при нарастании степени тяжести ПН, а при суб- и декомпенсированной ПН также выявлены варианты патологического строения ворсин, не встретившиеся при компенсированной ПН, — хаотичные склерозированные ворсины и преждевременное созревание ворсинчатого дерева. Оценка степени васкуляризации ворсин показала уменьшение способности плацент к компенсации недостаточного притока материнской крови при нарастании степени тяжести ПН — частота гиповаскуляризации ворсин увеличивается, а частота избыточного развития сосудистой сети, напротив, уменьшается. Частота сочетания патологии межворсинчатого пространства с нарушением строения и структуры ворсин увеличивалась при нарастании степени тяжести ПН, достигая максимума при критическом состоянии плода.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что изменения в функционировании факторов роста, наследственные и приобретенные тромбофилии, морфофункциональные изменения в плаценте, нарушения процессов апоптоза и пролиферации являются патогенетическими механизмами, предопределяющими развитие ПН и СЗРП на основных этапах развития беременности. Состояние здоровья женщины определяет здоровье будущего потомства. Развитие эмбриона и экстраэмбриональных структур на фоне отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщины является основой формирования осложнений беременности. Любая

экстрагенитальная патология приводит к нарушениям гемодинамики и микроциркуляции, что существенно ухудшает трофические процессы в матке, что в первую очередь отражается на формировании плацентарного ложа и процессов плацентации (Стрижаков А.Н. и соавт., 2012, 2015; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014). Сама беременность является также триггером реализации патологических состояний в организме женщины (Кухарчик Ю.В. и соавт., 2013).

ПН в целом является мультифакториальной и полиэтиологической патологией, обусловленной как материнскими, так и плодово-плацентарными причинами, в ряде наблюдений — генетически обусловленными и трудноуправляемыми. Тем не менее знание основ патогенеза ПН позволяет понять механизм развития ее декомпенсированной формы и критического состояния плода.