Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области «Московский областной научно-
исследовательский институт акушерства и гинекологии»

На правах рукописи

БАРИНОВА
Ирина Владимировна

Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии

14.03.02 – Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук,
профессор
КОНДРИКОВ
Николай Иванович

Доктор биологических наук,
профессор
САВЕЛЬЕВ
Сергей Вячеславович

Москва-2015

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.
ВВЕДЕНИЕ…… ….6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….....14
1.1. Сроки, частота, социально-экономические факторы антенатальных потерь…….14
1.2. «Необъяснимые» антенатальные потери……..17
1.3. Факторы патогенеза и танатогенеза антенатальной гипоксии в системе мать-плацента-плод.....……18
1.3.1. Материнские факторы……..18
1.3.1.1. Возраст, вес, паритет, вредные воздействия, мертворождение в Анамнезе……..18
1.3.1.2. Заболевания…….21
1.3.2. Плацентарные факторы ……. ……24
1.3.2.1. Патология пуповины……..25
1.3.2.2. Масса плаценты……..26
1.3.2.3. Плацентарная дисфункция……28
1.3.3. Плодовые факторы ……...38
1.3.3.1. Задержка роста плода……. ……..40
1.3.3.2. Аномалии развития и заболевания плода……41
1.3.3.3. Факторы риска внезапной смерти плода и новорожденного……43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ……..46
2.1. Характеристика материала…… ……...46
2.1.1. Характеристика основной группы и групп сравнения……..46
2.1.2. Характеристика плодов и новорожденных в группах……...48
2.1.3. Анализ массы плацент жительниц Московской области……48
2.2. Методы исследования……..49
2.2.1. Морфологический метод……..49
2.2.1.1. Макроскопическое исследование……49
2.2.1.2. Гистологическое исследование……50

2.2.1.3. Иммуногистохимическое исследование…….53
2.2.2. Рентгеномикротомографическое исследование……54
2.2.3. Клинические методы исследования……...55
2.2.4. Клинико-анатомический анализ…….57
2.2.5. Статистические методы……...58
ГЛАВА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПЛОДОВЫМИ ПОТЕРЯМИ И ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ЖИВЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ……61
3.1. Морфологическая характеристика системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями (1-я группа)…….....61
3.1.1. Морфологические особенности плаценты…….62
3.1.1.1. Морфологические особенности плаценты 1-й подгруппы антенатально погибших плодов…….....65
3.1.1.2. Морфологические особенности плаценты 2-й подгруппы антенатально погибших плодов……69
3.1.1.3. Массивный субхориальный тромбоз с антенатальной смертью плода...75
3.1.2. Масса плаценты и функциональная оценка структурных изменений системы мать-плацента-плод при антенатальной смерти плода.....78
3.1.2.1. Перцентильные показатели массы плацент жительниц Московской области ……....79
3.1.2.2. Перцентильные показатели массы плаценты и функциональная оценка структурных изменений системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии…….81
3.1.3. Морфологические изменения плода…...……..82
3.2. Морфологическая характеристика системы мать-плацента-плод при клиническом синдроме фетоплацентарной недостаточности разной степени тяжести с живым новорожденным……...96
3.2.1. Морфологические особенности плаценты……..97

3.2.2. Масса плаценты и функциональная оценка морфологических изменений системы мать-плацента-плод……99
3.2.3. Морфологические особенности новорожденного……99
3.3. Особенности иммуногистохимической и трехмерной структуры плаценты при антенатальной гибели плода и при ФПН разной степени тяжести……102
Заключение……..105
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПЛОДОВЫМИ ПОТЕРЯМИ И ПРИ СИНДРОМЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ЖИВЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ……..……122
4.1. Клинические особенности системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями……122
4.1.1. Особенности материнского анамнеза и течения беременности……122
4.1.2. Нозологические данные у беременных……124
4.1.3. Показатели системной гемодинамики беременных……127
4.1.4. Ультразвуковая биометрия плаценты и плода……128
4.1.5. Импульсная допплерометрия плаценты и плода……..131
4.1.6. 3D-энергетическая динамическая допплерометрия плаценты……133
4.1.7. Гормональный профиль ФПК……....134
4.1.8. Кардиотокограмма плода……...136
4.2. Клинические особенности системы мать-плацента-плод при синдроме фетоплацентарной недостаточности разной степени тяжести с живым новорожденным…….....137
4.2.1. Особенности материнского анамнеза и течения беременности……137
4.2.2. Нозологические данные у беременных……140
4.2.3. Показатели системной гемодинамики беременных……142
4.2.4. Ультразвуковая биометрия плаценты и плода……143
4.2.5. Импульсная допплерометрия плода……145
4.2.6. 3D-энергетическая динамическая допплерометрия……146

4.2.7. Гормональный профиль ФПК……..147
4.2.8. Кардиотокограмма плода……148
Заключение……....150
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ……155
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……188
ВЫВОДЫ……..191
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..193
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….194
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..196

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Антенатальные потери – наиболее частая причина перинатальных потерь, большая часть которых не имеет прямых акушерских причин и относится к так называемым необъяснимым. Антенатальные потери характеризуются отсутствием общепринятой классификации, множеством факторов риска, низкой диагностикой причин, нерешенными вопросами патогенеза и неясным танатогенезом.

Открытыми вопросами антенатальных потерь остаются прижизненный или посмертный характер изменений плаценты, а также причины, приводящие к гипоплазии плаценты, изменениям ворсинчатого дерева, расстройствам кровообращения. Как известно, в ряде случаев даже тщательное морфологическое исследование плаценты в сопоставлении с данными аутопсии не приводит к желаемому результату. Предполагаемая причина антенатальной гибели плода включает целый спектр нозологий и остается со знаком вопроса. Основной задачей оценки случаев плодовых потерь является идентификация лежащих в их основе причин смерти, получение значимой информации для благоприятного исхода последующей беременности.

Согласно данным литературы, причины «необъяснимой» антенатальной гибели плода могут быть разнообразными. В связи с этим при их определении крайне важным является детальная информация в отношении состояния здоровья женщины, клинического течения беременности, лабораторных показателей (биохимические, иммунологические и другие), функционального состояния плаценты, изменений пуповины. Несмотря на множество классификаций причин антенатальной гибели плода, во многом способствовавших снижению частоты неясных антенатальных потерь, общепринятые стандартные принципы исследования мертворожденных и единая классификация антенатальных потерь отсутствуют [153, 195]. Разработка этих принципов и классификации возможна

лишь на основании полноценных аутопсии и исследования плаценты и пуповины в сопоставлении с клиническими данными. Аутопсия плода и исследование плаценты остаются основными компонентами посмертного исследования высокого качества. Эти данные могут быть полезны при консультировании родителей акушерами и патологами [108].

Мнения о значении исследования плаценты для установления причины антенатальной смерти плода варьируют и это отражает противоречивые взгляды на её роль в качестве основной или одной из причин смерти плода. Сосудистая недостаточность плаценты, увеличение числа синцитиальных узлов, а также геморрагический эндоваскулит подвергаются сомнению в качестве причины смерти плода. Считается, что рутинное гистологическое исследование плаценты после гибели плода диагностически несостоятельно для ответа на вопрос о причине смерти. Основным контраргументом утверждению, что в каждом втором случае причиной смерти плода являются плацентарные факторы, такие как патологическая незрелость ворсинчатого дерева, облитерирующая ангиопатия стволовых ворсин, инфаркты плаценты с развитием «хронической плацентарной недостаточности» является то, что подобные изменения плаценты отмечаются и у живых новорожденных. Патологов упрекают в том, что найдя какие-либо изменения плаценты, независимо от их функциональной значимости, они представляют их в качестве причины смерти плода, игнорируя и не выявляя другие факторы.

Согласно А.П. Милованову (1999), плацентарная недостаточность – ключевая проблема акушерства, неонатологии и патологической анатомии болезней анте- и перинатального периода, так как функциональная несостоятельность этого органа приводит к угрозе прерывания или невынашиванию беременности, замедлению роста и развития плода или к его гибели. Однако и в настоящее время отсутствует единое мнение о сущности патогенетических механизмов, приводящих к недостаточности плаценты. Многообразие функций плаценты, широкая трактовка понятия «плацентарная недостаточность» определяют неоднозначность точки зрения исследователей на значение морфологических изменений в плаценте при

её недостаточности [4]. Перечень патологических процессов, возникающих в оболочках, плаценте и пуповине, имеет ограниченный характер и лишён чёткой этиологической и патогенетической основы. Отсутствует и чёткое разграничение между патологическими, компенсаторно-приспособительными и инволютивными изменениями [5].

Неясными остаются и сроки развития плацентарной недостаточности. Такие понятия как «первичная» и «вторичная» плацентарная недостаточность не имеют морфологических критериев, они соответствуют клиническим представлениям о моменте начала и продолжительности развития дисфункции плаценты во времени. Открытыми остаются вопросы, касающиеся патогенеза терминальных состояний плода, антенатального танатогенеза, патогенетических взаимоотношений организма беременной и плода, возможности выживаемости плода и предотвращения антенатальных потерь.

Цель исследования

Установить патогенетические механизмы антенатальной гипоксии и танатогенез плодовых потерь на основе клинико-морфологической оценки системы мать-плацента-плод.

Задачи исследования

1. Определить структурные основы дисфункции плаценты при антенатальной гипоксии плода.
2. Исследовать морфологические изменения плодов, погибших от антенатальной гипоксии.
3. Выявить диагностически значимые функциональные нарушения кровотока и особенности трехмерной структурной организации плаценты, показатели гормонального профиля фетоплацентарного комплекса при антенатальной гипоксии плода.

4. Определить основные факторы патогенеза антенатальной гипоксии на основании клинико-морфологических сопоставлений.
5. Установить факторы танатогенеза антенатальной гипоксии в системе мать-плацента-плод.
6. Выявить морфологические и функциональные особенности системы мать-плацента-плод при клиническом синдроме фетоплацентарной недостаточности разной тяжести и живом новорожденном.
7. Определить сходство и различие патогенетических механизмов антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и фетоплацентарной недостаточности разной тяжести с живым новорожденным.
8. Исследовать зависимость между перцентильными значениями массы плаценты и её функциональным состоянием, структурными особенностями ворсинчатого дерева, а также особенностями материнского анамнеза, течением беременности и состоянием плода.

Научная новизна

Впервые установлены два патогенетических типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии и выявлена взаимосвязь между типом плодовых потерь, строением ворсинчатого дерева плаценты, материнской и плодовой васкулопатией.

Для каждого типа антенатальных потерь определен клинико-морфологический комплекс материнских, плацентарных и плодовых факторов, приводящих к характерным клиническим симптомам. Первый тип определяется тяжелой преэклампсией беременной с материнской васкулопатией, проявляется маловодием и гипотрофией плода, повышением резистентности спиральных артерий матки, низкими показателями плацентарного лактогена и эстриола, преждевременным созреванием плаценты с крупными инфарктами и низкой массой. Второй тип в сравнении с первым проявляется высокой резистентностью сосудов пуповины, повышенным уровнем плацентарного лактогена, эстриола и

кортизола, незрелой к сроку плацентой с увеличенной ее массой, васкулопатией ворсин, незрелостью тканей и органов плода.

Впервые для каждого типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии выявлены различные факторы танатогенеза. Ведущую роль в танатогенезе первого типа антенатальных потерь имеет снижение маточно-плацентарного, внутриплацентарного и плацентарно-плодового кровотока с гиповолемией фетоплацентарного комплекса, гипоксией и антенатальной гибелью плода от гиповолемического шока. Танатогенез второго типа обусловлен гиперволемией фетоплацентарного комплекса с отеком ворсин, застойными явлениями, декомпенсацией кровообращения плода, прижизненным транссудатом в серозных полостях.

Впервые установлено, что патогенез критического состояния плода и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности с живым новорожденным имеет сходство с таковым при первом типе антенатальных потерь: в фетоплацентарном комплексе также отмечаются материнская васкулопатия, низкие показатели плацентарного лактогена и эстриола, преждевременное созревание ворсин, множественные инфаркты, низкая масса новорожденного.

Впервые методом рентгеновской микротомографии получена пространственная модель плаценты при антенатальной гипоксии и выявлены отличия моделей типов плодовых потерь: при первом типе – плотная пространственная структура с вертикальной направленностью ворсин, при втором – рыхлая структура с хаотичным, спиралевидным расположением ворсин.

Практическая значимость

При двух патогенетически различных типах плодовых потерь антенатальная гипоксия является непосредственной причиной смерти плода. Первоначальная причина смерти может быть определена по результатам клинико-морфологических сопоставлений материнских, плацентарных и плодовых факторов.

На основании клинико-морфологических признаков фетоплацентарной недостаточности возможна ретроспективная оценка значения патологии плаценты в состоянии плода и новорожденного, а также в танатогенезе антенатальных потерь.

Установленные основные звенья патогенеза антенатальных потерь и критического состояния плода позволят проводить своевременную профилактику и патогенетическое лечение клинического синдрома фетоплацентарной недостаточности.

Реализация результатов

Разработан и внедрен в практику патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» порядок исследования плаценты при антенатальных потерях и критических состояниях фетоплацентарного комплекса, базирующийся на комплексной клинико-морфологической оценке. Выявленные в работе основные звенья патогенеза и танатогенеза плодовых потерь при антенатальной гипоксии являются теоретической и практической основой при консультировании сложных комиссионных экспертиз антенатальных потерь региона Московской области. Установленные системные нарушения фетоплацентарного комплекса при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и фетоплацентарной недостаточности с рождением живого новорожденного являются основой алгоритма профилактики и прогнозирования ранней неонатальной заболеваемости, представленного в информационно-методическом письме [Краснопольский В.И. и соавт., 2011].

Положения, выносимые на защиту

1. Установлены два типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии,

отличающихся патогенезом и танатогенезом. Основными факторами патогенеза и типа антенатальных потерь являются дисхрония ворсинчатого дерева плаценты, наличие материнской и плодовой васкулопатии.

2. Патогенез первого типа антенатальных потерь характеризуется тяжелой преэклампсией, материнской васкулопатией, маточно-плацентарной ишемией и преждевременным созреванием ворсин, плотной пространственной структурой и вертикальной направленностью ворсинчатого дерева, низкой массой плаценты, гипотрофией плода.

3. Патогенез второго типа антенатальных потерь обусловлен незрелостью ворсин с плодовой васкулопатией, рыхлой пространственной структурой плаценты со спиралевидным и хаотичным расположением ворсин, повышенной массой плаценты и плода с его тканевой незрелостью.

4. Патогенез прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности и критического состояния плода имеет сходство с патогенезом первого типа антенатальных потерь. Возможность компенсации фетоплацентарной недостаточности с достижением доношенного срока и благоприятным перинатальным исходом определяется соответствием зрелости ворсинчатого дерева плаценты сроку беременности.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на 6-м и 8-м Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (2004г, 2006г), научной конференции «Клиническая морфология новообразований эндокринных желез» Научно-исследовательского института морфологии человека (2007г), Научно-практической конференции и школе по инфекционной патологии Научно-исследовательского института морфологии человека (2007г), Республиканской научно-практической конференции «Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода» (2008г), III съезде Российского общества патологоанатомов (2009г), Международном конгрессе «Ранние сроки беременности» (2011г), научно-

практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы судебно-медицинской экспертизы» (2012г), V Съезде Российского общества детских патологов (2012), IV Всероссийском съезде патологоанатомов (2013г), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (2013г).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 38 научных работах, 11 из них в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 глав результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст изложен на 215 страницах машинописного текста, иллюстрирован 27 таблицами и 37 рисунками. Библиографический указатель включает 196 источников отечественной и зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сроки, частота, социально-экономические факторы антенатальных потерь

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в анте- и интранатальной охране плода, мертворождение, определяемое как внутриутробная смерть плода, остается важной, в основном неизученной и мучительной проблемой в акушерстве. Совершенствование перинатальной службы привело к резкому снижению ранней неонатальной смертности в течение последних нескольких десятков лет, однако частота антенатальных потерь, которые составляют до 50% всех случаев смерти в перинатальном периоде, осталась высокой. Антенатальные потери – наиболее частая причина перинатальных потерь, большая часть которых не имеет прямых акушерских причин и относится к так называемым необъяснимым. Несмотря на то, что с мертворождением связан целый ряд условий, крайне сложно определить этиологию многих случаев. В настоящее время нет ни международной стандартной классификационной системы причин внутриутробной смерти, ни единой точки зрения на нижние границы массы плода и гестационного возраста, что позволило бы сравнивать уровни и причины мертворождений. Большую часть поздних плодовых потерь составляют две категории - необъяснимые мертворождения и мертворождения, связанные с задержкой роста плода. Количество внутриутробных смертей, находящих объяснение в результате диагностических мероприятий, значительно выше в медицинских центрах, которые проводят их систематический анализ [90, 117, 151, 161, 162, 177, 178, 182].

Мертворождение, или поздние плодовые потери, регистрируются в сроки от 20 до 28 недель в зависимости от государства, его законодательства, характера исследования. До сих пор идут споры о том, в какие сроки беременности следует проводить границу между выкидышем и мертворождением. Для достижения цели этой дискуссии указывается на целесообразность договориться, что внутриутробная смерть плода после 22 недель гестации является

мертворождением [116]. Ежегодно погибают 3,2-5 млн плодов в сроке от 24 недель беременности. Уровень смертности колеблется от 4 до 40 на 1000 родов и зависит от социально-экономического статуса матерей и состояния акушерской пренатальной службы: среди здоровых женщин, находившихся под тщательным наблюдением, уровень антенатальных потерь составил 5,9:1000, и напротив, среди беременных, принадлежавших к определенным религиозным группам, избегавшим пренатальной помощи, этот показатель выше в три раза (а уровень материнской смертности выше в 100 раз) по сравнению с общей популяцией [151, 180]. Анализ мертворождений свидетельствует, что 98% их наблюдается в странах развивающегося мира и многие из этих случаев потенциально предотвратимы. До 30% таких потерь можно было избежать путем внедрения простых образовательных программ. Поскольку половина родов в развивающихся странах происходит дома, отсутствие полной информации о мертворождениях является огромной проблемой, получить достоверные данные об их частоте и причинах крайне сложно. Данные госпитальных мертворождений недостаточно объективны и возможность обобщения их вызывает большие сомнения. Систематический обзор исследований выявляет 3 категории факторов риска мертворождения в развивающихся странах: инфекции (преимущественно сифилис, восходящая амниотическая инфекция), другие заболевания матери и определяемые средой социально-экономический статус, уровень питания, грамотность матери и получение антенатальной защиты [150]. Уровень мертворождений в развитых странах остается стабильным или несколько повышенным [181]. Частота внутриутробной смерти плода (с 28 недель гестации) в Швеции составляет 3,6/1000 рождений [162]. В Великобритании 1 из 200 новорожденных - мертворожденный, притом в последнее время уровень мертворождения вырос - национальные исследования указывают на четырехкратное увеличение мертворождений, из которых 80% не имеют отношения к врожденным порокам [181, 182]. В США частота мертворождений составляет 1:200 беременностей [167]. В последние 70 лет в странах с высоким социально-экономическим развитием уровень мертворождений постоянно

уменьшался, преимущественно за счет снижения антенатальных потерь при доношенных сроках (2:1000) и интранатальных потерь. Мертворождения были необъяснимыми в 51% случаев, хотя во многих из них возможные этиологические факторы были идентифицированы, но недостаточно подтверждены, чаще всего в результате неполных диагностических мероприятий. До 50% мертворождений при доношенной беременности зафиксированы у женщин, не получавших антенатальную помощь [189]. Снижение уровня плодовых потерь обусловлено уменьшением факторов риска (профилактика резус-конфликта, контроль сахарного диабета), улучшения дородового и интранатального мониторинга при наличии факторов риска, что сопровождается более ранним родоразрешением для плодов, находящихся в условиях риска (задержка роста плода, преэклампсия) с возрастанием частоты кесарева сечения, а также диагностикой врожденных аномалий с прерыванием беременности в сроки, при которых эти плодовые потери не регистрируются как мертворождения [126]. В Российской Федерации с 1997 года уровень антенатальной гибели превысил значение ранней неонатальной смертности. При этом в структуре детской смертности наблюдается устойчивый рост доли антенатально погибших плодов с 34,5% в 1991 году до 50,1% в 2005 году, что составляет 80,3% среди всех детей, погибших в ранние периоды развития [7]. Наиболее частой причиной мертворождения, согласно данным Росстата, является « Внутриутробная гипоксия» (Р20 МКБ-10) и «Асфиксия при родах» (Р21 МКБ-10) – 391,9 на 100 000 родившихся живыми и мертвыми, что составляет 84,9% всех случаев мертворождения. Антенатальная гипоксия регистрировалась в 7,2 раза чаще интранатальной. Второе место занимают «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» – 21,6 на 100 000 родившихся (4,7%), третье место – «Эндокринные и метаболические нарушения» (2%), «Инфекционные болезни» (1,9%). Со стороны матери наиболее частой причиной мертворождения указана патология последа – 209 на 100 000 (45,3%), а также состояния матери, не связанные с беременностью (15,2%) и неустановленной причиной - 114,7 (24,8%). Средние значения показателя антенатальной мертворождаемости в РФ в 2010 г. составили 4,05‰ с

минимальным уровнем в Кабардино-Балкарии (0,87‰), а максимальным – в Чеченской республике (7,14‰). Низкий уровень антенатальной мертворождаемости соответствует диапазону 0,87-2,96‰, средний уровень – 2,97-5,05‰, высокий – 5,06-7,14‰. Рост удельного веса дородовой гибели плода в структуре мертворождаемости и перинатальной смертности может быть показателем социального неблагополучия популяции, т.к. основной контингент женщин с антенатальной смертностью составляют социально неблагополучные беременные [99]. В регионах Московской области при анализе за 10 лет наметилась тенденция к снижению перинатальной смертности, в основном за счет снижения ранней неонатальной, однако антенатальные потери остаются стабильно высокими, достигая частоты 4,2:1000. В подавляющем большинстве случаев антенатальная гибель плода наступила в сроки 22-36 недель гестации - 60,3%, при доношенной беременности – 34,8%, при пролонгировании беременности более 40 недель – 4,9% [90].

1.2. «Необъяснимые» антенатальные потери

«Необъяснимая» антенатальная гибель плода является одной из причин относительно высокой перинатальной смертности. Несмотря на прогресс в области антенатальной охраны плода, этиология и патогенез «необъяснимой» гибели его все еще остаются недостаточно исследованными [158]. Наряду с «необъяснимой» антенатальной гибелью плода используются и другие термины, в частности, внезапная (англ. - sudden), неожиданная (англ. – unexpected), загадочная (англ. – puzzling). Внезапная антенатальная гибель плода приводит к мертворождению, объяснение для которого может быть установлено только на основании посмертного исследования [118].

Показатели «необъяснимых» антенатальных потерь достаточно высокие. Так, на основании клинических данных показатель таких потерь составляет 42%, результатов аутопсий - от 17% до 50%, при этом до 2/3 клинически неясных потерь плода находят объяснение при проведении вскрытия и исследований

плаценты [153, 195]. Тщательный клинико-анатомический анализ, проводимый совместно акушерами и патологами с учетом течения родов, изменений плаценты, клинических и лабораторных данных позволяет идентифицировать причину смерти в большинстве случаев [195]. Необходимость полноценного морфологического исследования антенатально погибших плодов не вызывает сомнения, поскольку у многих женщин с анамнестическим указанием на пренатальную гибель плода риск необъяснимой его гибели при последующих беременностях может быть повышенным [153]. В связи с этим исследование причин «необъяснимых» антенатальных потерь будет способствовать предотвращению повторной антенатальной гибели плода. Вместе с тем, до сих пор патологоанатомическое исследование мертворожденных нельзя назвать приоритетным: не все плоды и плаценты подвергаются морфологическому исследованию, отсутствуют стандартные принципы исследования мертворожденных и единая классификация антенатальных потерь [153, 195].

1.3. Факторы патогенеза и танатогенеза антенатальной гипоксии в системе мать-плацента-плод

1.3.1. Материнские факторы

1.3.1.1. Возраст, вес, паритет, вредные воздействия, мертворождение в анамнезе

Рост антенатальных потерь в развитых странах может отражать возрастающую частоту некоторых значимых для мертворождения факторов риска [181, 182]. Идентифицированы 15 факторов риска мертворождения, наиболее распространенные – ожирение до беременности, социально-экономические факторы и пожилой возраст матери, а также курение, плодовые потери в анамнезе, заболевания матери, африканская и американская расы [117, 162]. Имеются данные о том, что риск внезапной антенатальной смерти плода повышен при избыточной массе тела матери, возрасте ее старше 30 лет, курении, низком

образовательном уровне [118]. Количество женщин, откладывающих деторождение на период после 30-летнего возраста значительно увеличилось за последние несколько десятилетий. Демографическое распределение беременных женщин постоянно смещается вправо, что сопровождается увеличением риска мертворождения: он может составлять от 1,20 у молодых до 4,53 у возрастных беременных. Однако точная величина и механизмы увеличения риска неясны. Уровень антенатальных и интранатальных потерь выше у возрастных матерей (9,3/1000 и 1,2/1000) и низкий среди беременных 25-29 лет (3,6/1000 и 0,8/1000) [132, 161, 173]. Увеличение возраста имеет значение скорее само по себе, нежели в качестве порогового фактора [154]. Возрастает и доля мертворождений, которая может быть связана с повышенным весом матери, хотя механизм этой ассоциации также неясен [106, 107]. За последние десятилетия изменился на прямо противоположный такой фактор риска мертворождения как высокий паритет в любом возрасте: в настоящее время отсутствие предшествующих беременностей рассматривается в качестве фактора риска [181]. Курение более 3 сигарет в день увеличивает риск антенатальных потерь на 50%, наркомании (кокаин, крэк) приводят к вазоспазму, уменьшению маточного кровотока, ишемии децидуальной пластины с некрозом, кровоизлияниями, отслойкой плаценты [116]. Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между работой в ночную смену и поздними выкидышами и мертворождениями. Постоянная ночная работа для беременных женщин должна быть исключена [175]. В качестве фактора риска имеет значение и определенная профессиональная принадлежность - к сельскому хозяйству, металлообрабатывающей, деревообрабатывающей, текстильной, химической промышленности, а также специальности стюардессы, продавщицы, ветеринара, парикмахера, рентгенотехника, лабораторного медицинского техника. Приоритетными репродуктивными токсикантами в рамках выполнения обязательств Пармской декларации 2010 года экспертами ВОЗ были названы антропогенные химические вещества: кадмий, мышьяк, ртуть, свинец, формальдегид, бензпирен - высокотоксичные, проникающие через плаценту, приводящие к росту частоты мутаций в генофонде, самопроизвольных

прерываний беременности, преждевременных родов, задержки роста плода (ЗРП), пороков развития [27]. Перинатальные исследования середины 20-го века отметили увеличение неблагоприятных исходов беременностей, которым предшествовали мертворождения. Информации об исходах беременностей после мертворождений недостаточно. По данным разных авторов, мертворождение в анамнезе увеличивает риск мертворождения при последующих беременностях в 2-10 раз. Этот риск зависит от причины мертворождения, наличия ЗРП, гестационного возраста первого мертворожденного ребенка и расы. Установление причины первого мертворождения позволяет лучше оценить индивидуальный риск повторной плодовой потери и тактику ведения беременности. Мертворождение в анамнезе также увеличивает риск других неблагоприятных исходов последующей беременности, таких как отслойка плаценты, преждевременные роды, кесарево сечение, низкий вес плода. Дородовое наблюдение и подсчет количества движений плода являются основными моментами ведения беременности с мертворождением в анамнезе [167, 192]. Проспективные исследования выявили рост риска мертворождения при низком уровне в плазме крови протеина А, повышенном уровне альфа-фетопротеина, нарушении кровотока в маточных артериях при допплеровском исследовании, наличии антифосфолипидных антител, однако индивидуальная прогностическая ценность этих факторов оказалась низкой [167]. Хотя риск смерти плода увеличивается после 42 недель, гораздо больше плодов погибают антенатально с пиковым периодом риска в 37-41 неделю. Выявлено, что доношенные плоды с низкой массой подвергаются большему риску, нежели плоды с нормальной массой, и что современные методы антенатального ведения плодов при доношенной беременности недостаточно адекватны [131, 154]. Существуют две различные популяции мертворожденных, одна из них с пиком в 24 недели, другая с пиком в доношенные сроки или приближающиеся к ним. Первая группа представляет собой по сути поздние аборты с такими преобладающими причинами смерти плодов, как хромосомные аномалии, пороки развития и инфекции - с диагностикой этиологии в 90% случаев. Напротив, во второй группе,

включающей антенатальные потери в поздние сроки беременности, установить этиологический фактор крайне сложно, хотя определенную часть составляют водянка плода, плодово-материнское кровотечение, патология пуповины [116].

1.3.1.2. Заболевания

Заболевания матери, неблагоприятно влияющие на исход беременности, различны – от аномалий матки до аутоиммунных состояний. Все их можно разделить на обусловленные беременностью, такие как преэклампсия, и предсуществовавшие заболевания матери. Гипертензия, обусловленная беременностью, вызывает изменения сосудов плацентарного ложа, что приводит к ухудшению плацентарного кровотока, замедлению роста и развития плода. Первична ли эта «васкулопатия», сопровождающая гипертензию, остается предметом дискуссии. При развитии преэклампсии и ее осложнений уровень антенатальных потерь достигает 3,2-19,9%. Преэклампсия, в частности, ее длительность, является фактором риска развития маточно-плацентарной апоплексии с отслойкой плаценты и антенатальной смертью плода [105]. Около 10% плодовых потерь обусловлены соматической патологией матери, такой как: гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания почек, заболевания щитовидной железы, холестаз беременных, сердечно-сосудистая патология, анемия, заболевания соединительной ткани и аутоиммунные, тромбоэмболические заболевания (2%), инфекционная патология (сепсис, инфекции мочевыводящих путей, аппендицит) [67, 178, 179, 180]. Значительное ухудшение состояния здоровья женщин в последние 15 лет со снижением относительного количества практически здоровых среди молодых женщин, многочисленные аборты, наличие очагов хронической инфекции, отсутствие предгравидарной подготовки, острые респираторные вирусные инфекции во время беременности, хронические заболевания и их обострение, анемия, различные осложнения беременности и родов – основные факторы риска внутриутробного инфицирования плода [57, 58]. Такая категория как вредные

воздействия на материнский организм подразумевает курение, злоупотребление алкоголем и лекарственными препаратами, неблагоприятное воздействие назначенных медикаментов, например, салицилатов. Ряд заболеваний, таких как сахарный диабет, может расширять эти категории, учитывая необходимость применения инсулина в течение всей беременности. Все формы диабета во время беременности ассоциированы с возрастанием риска мертворождения. Диабет-ассоциированные мертворождения связывают с гипергликемией, в результате – с анаэробным метаболизмом плода, гипоксией и ацидозом [104, 112]. Причины гибели плода при диабетической фетопатии до сих пор не ясны, так же как и причины развития хорошо известных морфологических изменений в плаценте при сахарном диабете матери [104, 116]. Плоды у матерей с сахарным диабетом погибают от так называемой необъяснимой антенатальной гипоксии, которая является непосредственной причиной от 50 до 360 смертей на 1000 рождений в этой группе [180]. Морфологические признаки фетоплацентарной недостаточности при артериальной гипертензии наблюдаются у 43% беременных, неблагоприятным является снижение частоты сердечных сокращений относительно диастолического давления - брадидиастолический вариант суточной кривой артериального давления, представляющий собой диагностический и прогностический критерий критического состояния плода с достоверно более частыми неудовлетворительными перинатальными исходами [13]. У матерей с хронической гипертензией возрастает риск перинатальной смертности их потомства преимущественно мужского пола [196]. Обсуждается возможность значения хронической гипотензии матери в качестве фактора риска мертворождения, как острых эпизодов, так и персистирующей гипотензии, влияющих на рост плода и/или преждевременные роды [191].

Тиреоидная дисфункция в ранние сроки беременности влияет на рост плаценты и плода. Наиболее частыми осложнениями течения беременности при хроническом аутоиммунном тиреоидите с гипотиреозом, смешанного и узлового зоба с гиперфункцией щитовидной железы являются угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия [65, 66]. Степень тяжести

плацентарной недостаточности нарастает при декомпенсации диффузного токсического зоба, а рецидив его во время беременности должен рассматриваться как декомпенсация заболевания с соответствующим 2-3-кратным ростом риска развития преэклампсии (до 40%), 50%-ой вероятностью развития хронической плацентарной недостаточности, причем у каждой четвертой беременной – тяжелой степени [96]. Предполагается, что плацентарно-мембранный механизм является ведущим в развитии дисфункции плаценты при диффузном токсическом зобе: он обусловлен нарушением функционального состояния эндотелия и процессов ангиогенеза, что подтверждается снижением экспрессии маркера эндотелия CD31 и фактора роста фибробластов dFGF, повышенным содержанием антиангиогенного фактора TGF-β в экстрацеллюлярном матриксе, усилением экспрессии проапоптозного белка FasL в синцитиотрофобласте и плацентарных макрофагах [15].

Риск мертворождения значительно возрастает при тяжелой форме системной красной волчанке. Неблагоприятные исходы беременности возможны и на доклинической стадии заболевания [110]. Высокая частота спонтанных абортов и плодовых потерь во втором и третьем триместрах с тромбозами в базальной децидуальной пластинке и инфарктами плаценты характеризуется наличием волчаночного антикоагулянта: при нормальной беременности он выявляется не более чем у одной из тысячи женщин, при антенатальных потерях – в 4% случаев, часто в сочетании с антифосфолипидными антителами (10%), а также Ig M-антителами к трофобласту [180]. Антифосфолипидный синдром (АФС) - приобретенная форма тромбофилии иммунного генеза – является патогенетической основой тяжелой преэклампсии, ЗРП и антенатальной его гибели, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [39, 86]. Тромбофилия в акушерской практике на протяжении последних двух десятилетий завоевала прочные позиции в объяснении причин бесплодия и синдрома потери плода, несмотря на сложности определения самой нозологии, отождествление тромбофилии с носительством того или иного фактора тромбогенного риска [51]. Патологические изменения маточно-плацентарной области при тромбофилии

были выявлены в ранние сроки беременности - повреждение эндотелия сосудов с тромбозом, кровоизлияниями, фибриноидные изменения синцитиотрофобласта, разобщение цито- и синцитиотрофобласта ворсин, неполная гестационная перестройка спиральных артерий, нарушение рецепторного гормонального фона с повышенной активностью эстрогенов [19].

1.3.2. Плацентарные факторы

Мнения о значении исследования плаценты в установлении причины антенатальной смерти плода варьируются и это отражает противоречивые взгляды на роль патологии и аномалий плаценты в качестве основной или одной из причин смерти плода. Пока весомость исследования плаценты в разъяснении причины антенатальных потерь остается предметом обсуждения, т.к. трудно получить действительно фактическую, критически оцененную информацию, обладающую диагностической ценностью для аутопсии мертворожденного [116, 172]. Согласно данным литературы, одной из основных причин гибели плода является патология плаценты. Плацентарные/пуповинные факторы составили до 25% причин мертворождений при доношенной беременности [189]. Поэтому без исследования плаценты результаты вскрытия мертворожденного несостоятельны, на аутопсии будут констатированы лишь признаки гипоксии. Очевидными причинами антенатальной гибели плода могут быть истинные тугие узлы пуповины, отслойка плаценты и крупные инфаркты плаценты. Поскольку все это может быть и в плацентах живых новорожденных, то причина смерти должна быть тщательно проанализирована и доказана, включая отсутствие какой-либо другой патологии у плода, кроме гипоксии. Классификации антенатальных потерь, в которых плацентарные причины смерти отсутствуют или представлены скупо, не следует использовать из-за отсутствия такой информации. Оптимальной для использования считается классификация перинатальной смертности Tulip, в которой представлены вместе патология матери, плода и плаценты, с обращением особого внимания на изменения плаценты [142]. В данной

классификации к плацентарным причинам смерти плода отнесены 1) патология плацентарной области (неадекватная трансформация спиральных артерий, инфаркты, отслойка плаценты; 2) патология развития плаценты (окруженная валиком, предлежание сосудов, незрелость ворсин, гипоплазия плаценты); паренхимы (тромботическая васкулопатия, базальные инфаркты, виллиты неясной этиологии, массивные отложения фибрина вокруг ворсин и плодово-материнское кровотечение) и локализации (предлежание плаценты); 3) патология пуповины (истинный узел со странгуляцией сосудов); 4) другие причины, не связанные с плацентой. Будущий поиск должен быть направлен на дальнейшее исследование плацентарных причин гибели плода и различий их клинических проявлений с целью предотвращения плодовых потерь.

1.3.2.1. Патология пуповины

Патология пуповины (обвитие, истинный узел, выпадение) является причиной до 5-18% всех случаев фатальной гипоксии плода, хотя морфологически не всегда возможно ее подтвердить. Шейное однократное обвитие имеет место в 20% всех родов, двойное и более шейное обвитие рассматривается как достаточное доказательство эпизода антенатальной гипоксии. Обнаруживаемые на вскрытии бледная борозда на шее и полнокровие лица и головы подтверждают ведущую роль обвития. Истинные узлы пуповины имеют место в 1% всех беременностей, но как причина смерти плода в гораздо меньшей пропорции, гемангиомы пуповины иногда рассматривают как причины смерти плода. Перекрут плодового конца пуповины часто отмечается при гибели плода и обычно рассматривается как посмертный артефакт вследствие неограниченных вращений плода, так это или нет, продолжает обсуждаться. Среди менее существенных аномалий, также чаще встречающихся у погибших плодов, чем в общей популяции, отмечаются аномалии пуповины: единственная артерия пуповины – при одноплодной беременности 3,1% по сравнению с 0,5% в общей популяции, при многоплодной беременности 10% при 3,6% в общей популяции; оболочечное и краевое

прикрепление пуповины – в 3-4 раза чаще [102,116]. Так называемые ложные узлы пуповины, которые с позиций классической плацентологии являются аномалией сосудов, предлагают рассматривать в качестве адаптивной и компенсаторной реакции ФПК, направленной на снижение периферического сопротивления в системе плодового кровообращения и систолической нагрузки на сердце плода [25]. Предполагаемыми «минимальными гистологическими критериями» ведущей танатогенетической роли пуповины могут быть эктазия и тромбоз сосудов ее, хориальной пластинки и стволовых ворсин в сочетании с наличием участков бессосудистых ворсин и кариорексисом в клетках стромы, что предлагается рассматривать как следствие хронической компрессии пуповины и причину половины плодовых потерь во II и III триместрах беременности. Однако функция плацентарно-пуповинного кровотока обеспечивается силой сердечного выброса плода, градиентом высоты расположения плаценты и сердца плода, содружественными сокращениями артерий пуповины и конкурирующими местными влияниями вазодилятаторов и вазоконстрикторов. В связи с этим, возможность хронической компрессии пуповины подвергается сомнению [48]. В антенатальном танатогенезе остаются дискусионными вопросы о роли пуповины, выполняющей функцию центральной магистрали фетоплацентарного комплекса и таких клинико-морфологических понятий как отек, гипо- и аплазия вартонова студня, пространственная ориентация – спин закручивания, гематома пуповины, «ложные» и истинные узлы [26].

1.3.2.2. Масса плаценты

Многие вопросы, касающиеся состояния фетоплацентарной системы, могут быть решены в результате квалифицированного макроскопического исследования последа [5, 8]. В этом отношении одним из основных параметров является масса плаценты. Строгая стандартизация подготовки плаценты к взвешиванию необходима для анализа ее массы как ценного органного показателя и использования соответствующих нормативов [48, 104]. H. Fox [116] полагает, что

определение массы плаценты сопряжено с множеством ошибок, а полученные результаты не имеют большого значения. Установить истинную массу плацентарной ткани крайне сложно из-за депонирования различных объемов крови в межворсинчатом пространстве (от 50 до 100г), кроме того, она зависит от времени пересечения пуповины. Отсроченное исследование плаценты и ее фиксация также влияют на величину массы – она уменьшается на 10% через 48 ч после родов. По данным других исследователей, масса фиксированной в формалине плаценты больше, чем нефиксированной [104]. По данным НИИ морфологии человека, в раннем фетальном периоде (13-20-я недели) отмечается последовательный рост массы плода и плаценты – эти показатели выравниваются к 16-17-й неделям; в среднем фетальном периоде (21-28-я недели) происходит быстрое увеличение массы плода от 325 до 500-570г при незначительной прибавке массы плаценты, а именно от 130г до 188г (21-24-я недели), а затем при сохраняющихся высоких темпах прироста массы плода (637-1003г) масса плаценты увеличивается всего на 50-55г (от 195г до 240г). В позднем фетальном периоде происходит небольшое увеличение массы плаценты (29-32-ая недели) от 260г до 315г, притом прирост массы плода составляет 400-420г, в последующем (33-36-ая недели) рост массы плаценты замедляется на 22% (от 320г до 390г), в то время как масса плода увеличивается на 35% (от 1700г до 2300г). Последний этап развития плаценты (37-40-я недели) характеризуется увеличением её массы всего на 15% (с 390г до 415г), массы плода - на 48% (с 2300г до 3400г) [48]. Нет единого мнения о том, какие показатели являются нормальными для конкретного срока беременности. Линейную зависимость роста плаценты от срока объясняли «гиперплазией» в противовес «гипертрофии». С величиной массы плаценты связывали столь неопределенный термин как «плацентарная недостаточность», предполагая, что вес плаценты может определять полноценность ее функции или же недостаточность[104]. Имеются сведения об ассоциации между массой плаценты ниже 10-го перцентиля и дистрессом плода [135]. Не определены термины «гипоплазия» и «гипертрофия» плаценты, «плацентомегалия». Отдельные исследователи определяют гипоплазию плаценты, если ее масса ниже

10-го перцентиля, а гипертрофию - выше 90-го перцентиля. Указывается, что следует учитывать 3 параметра роста плаценты: массу, толщину диска и площадь хориальной поверхности [103]. Плацентомегалия имеет эхографические критерии в виде утолщения диска более 40мм. К причинам наряду с возможным нормальным вариантом строения плаценты относят макросомию плода, водянку плода любой этиологии, заболевания матери (анемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет), внутриутробные инфекции (сифилис, цитомегаловирус), мозаицизм плаценты, синдром Beckwith-Wiedemann [102, 104, 116, 185]. Значительное увеличение массы плаценты отмечено при гестационном инсулиннезависимом сахарном диабете, корригируемом диетой и физической нагрузкой (694,8+/-152,1г), по сравнению с массой плаценты как при нормально протекающей беременности, (610,2+/-116,6г), так и при отклонении одного из показателей глюкозотолерантного теста (622,2+/-105,3г) [131].

1.3.2.3. Плацентарная дисфункция

Причиной поздних плодовых потерь может быть острая и хроническая плацентарная дисфункция, обусловленная фиброзом ворсин со снижением васкуляризации и уменьшением числа синцитиокапиллярных мембран [159]. Фатальная для плода плацентарная дисфункция рассматривается как хроническая при дефиците паренхимы, а как острая - при нарушении созревания терминальных ворсин с 10-кратным риском повторного мертворождения после 35 недель беременности [183]. Несоответствие степени зрелости ворсин сроку беременности отмечено в 63% плацент 385 плодов, погибших от антенатальной гипоксии [100]. В развитии плацентарной дисфункции с невынашиванием плода и преждевременными родами в третьем триместре беременности большую роль играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и белки семейства трансформирующего фактора роста (TGFβ), являющиеся маркерами хронической плацентарной дисфункции. VEGF при родах до срока оказывает влияние не только на васкуляризацию, но и на дифференцировку и специализацию

терминальных ворсин, а TGFβ отражает нарушение инвазии трофобласта и ремоделирования маточно-плацентарных артерий в I триместре беременности [34]. Установлено повышение экспрессии VEGF и его рецептора VEGFR-1 при одновременном снижении экспрессии VEGFR-2 в структурах ворсин при преэклампсии, неравномерное повышение экспрессии рецепторов VEGF при сахарном диабете I типа, более выраженная экспрессия VEGF в эндотелии капилляров ворсин и его рецептора VEGFR-2 в ткани ворсин при ожирении [62]. Цитотрофобластическая инвазия признана ведущим механизмом, обеспечивающим взаимоотношения между эмбрионом, плодом и организмом матери. Доказан непрерывный характер инвазии на протяжении всей беременности с максимумом второй волны в центральной зоне маточно-плацентарной области с 17 по 24 неделю и формированием новых маточно-плацентарных артерий в краевых отделах с 25-й недели и до конца беременности. Недостаточность второй волны является основной причиной преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки роста плода, антифосфолипидного синдрома [45]. Обращается внимание и на значение в патогенезе плодовых потерь геморрагического эндоваскулита. Последний обнаруживается в плацентах мертворожденных, при нарушениях роста и развития плода, а также и у живых новорожденных. Отмечена взаимосвязь геморрагического эндоваскулита и таких патологических процессов как тромбоз сосудов, хроническое воспаление и хроническая сосудистая окклюзия. Не исключается, что активные деструктивные формы геморрагического эндоваскулита могут предшествовать, а очаговые, слабо выраженные формы могут быть следствием внутриутробной гибели плода. Наличие в подобных случаях участков фиброзированных ворсин, задержки роста плода, эритробластоза, мекониальных вод свидетельствует о хронической внутриутробной гипоксии, предшествовавшей гибели плода [174].

С высоким уровнем антетанальных плодовых потерь ассоциирована достаточно редкая патология плаценты с неизвестными причинами и патогенезом – мезенхимальная дисплазия плаценты. Она характеризуется нарушением

созревания ворсин, что ошибочно трактуется при сонографическом и макроскопическом исследовании как частичный пузырный занос с наличием отечных ворсин в виде пузырьков, имеющих вид «виноградной грозди», проявляется плацентомегалией, сопровождается в большинстве случаев ЗРП, в том числе с наличием синдрома Beckwith-Wiedemann и преимущественным поражением плодов женского пола [63, 160, 163].

Высокая частота гипоксии и ЗРП, антенатальной гибели плода отмечается при инфарктах, занимающих более 10% ткани плаценты. Наибольшую опасность представляет массивная ретроплацентарная гематома в связи с кровотечением из спиральных артерий слизистой тела матки, которая может привести к частичной или полной преждевременной отслойке плаценты. Смерть плода при доношенной беременности наступает при отслойке площади материнской поверхности плаценты не менее 70%, при недоношенной беременности – 30%. Гипоплазию ворсин хориона связывают с выраженным нарушением маточно-плацентарного кровотока, а также патологией развития сосудов пуповины, она сопровождается снижением веса плаценты, большим числом инфарктов, отслойкой плаценты, тяжелым маловодием [32]. По мнению H. Fox, гипоксия плода определяется патологией плаценты лишь в определенных и редких обстоятельствах. Так, этиологическими факторами развития гипоксии плода могут быть базальные инфаркты плаценты, тромбоз плодовой артерии, крупная хорангиома и большая ретроплацентарная гематома. Гипоксия плода нередко развивается вследствие маточно-плацентарной ишемии из-за неадекватной трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды. Однако, как известно, плацента обладает большими функциональными резервными возможностями [116]. Нельзя не отметить, что существовавшее ранее представление о гипоксии плаценты как причине ее повреждения при преэклампсии в настоящее время подвергается сомнению: пусковым моментом повреждения плаценты является не гипоксия как таковая, а чередование периодов ишемии и реперфузии, а именно гипоксии и гипероксигенации, оксидативного стресса [74]. Риск мертворождения в поздние сроки беременности обусловлен нарушенным функционированием плаценты в

ранние сроки. По мнению А.П. Милованова и соавт., в этиологии ранней эмбриоплацентарной, эмбриохориальной недостаточности очевидна роль оксидативного стресса. К его развитию приводят преждевременный и чрезмерный материнский артериальный кровоток в межворсинчатом пространстве, несущий токсические метаболиты кислорода, приводящие к структурным повреждениям синцитиотрофобласта ворсин – основного продуцента плацентарных гормонов и белков. В экстремальных условиях гипероксии снижается инвазивная способность стромального и сосудистого цитотрофобласта, нарушаются диффузионные потоки через хориальный мешок к эмбриону [47, 49]. Морфологически доказан продолженный характер цитотрофобластической инвазии со второй волны на 15-16-й неделях беременности до 24-25-й недель в центральной зоне и до 35-36 недель - в краевых зонах плацентарного ложа. Однако не решен главный вопрос, касающийся причины нарушения цитотрофобластической инвазии – это первичный дефект самого цитотрофобласта или его микроокружения, которое сдерживает его активность? [46]. Имеются данные о том, что при преэклампсии в маточно-плацентарной области клетки эндоваскулярного цитотрофобласта обнаруживаются редко, а интенсивность экспрессии необходимых ферментов (металлопротеиназ) в инвазивных элементах низкая по сравнению с нормой [77]. Инвазия цитотрофобласта в сосуды матки сопровождается уменьшением резистентности кровотока в матке, а нарушение плацентации проявляется высокой резистентностью допплеровского сигнала скорости кровотока в маточно-плацентарной циркуляции. Функция плаценты может быть оценена с помощью циркулирующих в крови матери маркеров, таких как ассоциированный с беременностью протеин плазмы А и альфа-фетопротеин. Вместе циркулирующие плацентарные маркеры и допплеровские показатели являются индикаторами резистентности кровотока и прогностическими факторами риска антенатальной гибели плода. Однако ни один из этих методов исследования не имеет достаточно обоснованной прогностической ценности, подтвержденной скрининговыми исследованиями. [167].

Среди патогенетически ясных причин антенатальной гипоксии лидирующее место занимает отслойка плаценты. Она имеет место в 1/10-1/2 всех антенатальных потерь. Однако причины отслойки также недостаточно ясны: патология сосудов матери – один из известных факторов, важная роль в патогенезе приписывается и отсутствию плацентарного ингибитора тромбоцитов. Плацента является также местом локализации плохо распознаваемой причины антенатальной смерти: плодово-материнского кровотечения [177]. Не всегда столь явная на вскрытии бледность плода и относительное малокровие внутренних органов требуют поиска причины этого. Считают, что в каждом случае мертворождения необходим Kleihauer-Betke-тест, оценивающий объем плодовой крови в кровеносном русле матери – единственный достоверный тест, подтверждающий именно этот механизм внутриутробной смерти. Плодовые кровотечения (плодово-материнские, плодово-плодовые, интраплодовые) являются причиной смерти в 2,9% случаев при объеме кровопотери до 150 мл плодовой крови и наличии в циркуляции матери до 3,5% эритроцитов плодового происхождения [104]. Существует мнение, что при преэклампсии, многоплодной беременности, аномалиях матки применение термина «функциональная недостаточность плаценты» неадекватно. Оспаривается причинно-следственная связь отслойки плаценты и массивных инфарктов плаценты с гибелью плода в 25% антенатальных потерь, т.к. имеются аналогичные ситуации с живыми новорожденными. Определение «сосудистой недостаточности» плаценты, в том числе с увеличением синцитиальных узлов и геморрагическим эндоваскулитом, также подвергается сомнению в качестве причины смерти плода. Считается, что рутинное гистологическое исследование плаценты после гибели плода диагностически несостоятельно для ответа на вопрос о причине смерти. Основным контраргументом утверждению, что в 50% случаев причиной смерти плода являются плацентарные факторы, такие как патологическая незрелость ворсинчатого дерева, облитерирующий эндоартериит стволовых сосудов, инфаркты плаценты с развитием «хронической плацентарной недостаточности» является то, что подобные изменения плаценты отмечаются и у живых

новорожденных. Патологов упрекают в том, что найдя какие-либо изменения плаценты, независимо от их функциональной значимости, они представляют их в качестве причины смерти плода, игнорируя и не выявляя другие факторы. От патолога требуется крайне тщательная и объективная оценка изменений в плаценте, чтобы представить их в качестве причины смерти плода [116].

Массивный субхориальный тромбоз (МСХТ) нередко сопровождается резким снижением функционального состояния хориальной ткани и может привести к внутриутробной гибели плода во II и III триместрах. C. Breus считал, что МСХТ является следствием антенатальной смерти плода, после наступления которой плацентарные оболочки продолжают расти, а избыточные складки хориона переполняются кровью с образованием тромбов [176]. В настоящее время доказано развитие МСХТ при прогрессирующей беременности. Возможно, МСХТ может приводить к смерти плода вследствие деформации и сдавления хориальной пластинки [123]. С гибелью плода ассоциируется пролабирование гематомы в амниотическую полость [171]. Причинами необратимого ухудшения состояния плода при МСХТ могут быть натяжение плодовых сосудов и сдавление паренхимы плаценты [176]. Развитие МСХТ при частичном пузырном заносе связывают с нарушением оттока крови из интервиллезного пространства вследствие обструкции его отечными ворсинами [140]. МСХТ нередко сопровождается резким снижением функционального состояния хориальной ткани, выкидышем на ранних сроках беременности и внутриутробной гибелью плода во II и III триместрах [32]. МСХТ обычно имеет острое течение, вызывает катастрофическое падение функции плаценты и приводит к выкидышу или антенатальной смерти плода, лишь изредка беременность заканчивается рождением живого новорожденного. Указывается, что при прогрессирующей беременности МСХТ провоцирует роды, часто преждевременные [116, 194]. ЗРП объясняют развивающейся плацентарной недостаточностью при хроническом и прогрессирующем течении МСХТ, об этом свидетельствуют результаты эхографического исследования и обнаружение тромбов разной давности при морфологическом исследовании плаценты [169].

Для МСХТ характерен клинический симптомокомплекс - выраженная ЗРП, маловодие и дистресс плода вследствие циркуляторных нарушений в плаценте. При допплеровском исследовании отмечается нулевой или реверсный диастолический кровоток в артериях пуповины [169], отсутствие кровотока в плаценте при цветном допплеровском исследовании, а при кардиотокографическом мониторинге - низкая вариабельность при отсутствии децелераций [141]. В нарушении кровотока в плаценте важное значение имеет локализация МСХТ: при расположении субхориальных тромботических масс под основанием пуповины происходит сдавление ее сосудов, при отсутствии распространения МСХТ под основание пуповины допплеровские показатели остаются нормальными [157]. Клиническими проявлениями МСХТ могут быть боли в животе, кровянистые выделения из влагалища, гипертонус матки, малые размеры матки по отношению к сроку беременности [176], примесь крови в околоплодных водах [141]. МСХТ может сопровождаться плодово-материнским кровотечением с ростом уровня плодового гемоглобина (HbF) в крови матери [157] и повышенным сывороточным уровенем альфа-фетопротеина [109]. Последнее, однако, не является специфическим признаком МСХТ и может наблюдаться при других очаговых и диффузных изменениях в плаценте и в пуповине – хорангиоме, инфаркте, субамниотической гематоме, мезенхимальной дисплазии, ангиомиксоме пуповины, массивных депозитах фибрина, плацентомегалии, а также и без явных аномалий [136]. Срочное родоразрешение показано при очевидном ухудшении плодово-плацентарной циркуляции вследствие МСХТ, однако крайняя незрелость плода вынуждает в ряде случаев пролонгировать беременность. Имеются сообщения о неоднократной амниоинфузионной терапии с введением 300 мл токолитического средства (ритодрин) каждые 2-3 недели для ликвидации маловодия, а также токолитической инфузионной терапии ритодрином, инфузии 10% раствора мальтозы для обеспечения плода глюкозой при отсутствии плодового инсулиногенеза, для улучшения метаболизма аминокислот и циркуляции при ЗРП, антибиотикотерапии с пролонгированием беременности с 22-23 недель до

32-33 недель и благоприятным перинатальным исходом [141, 157]. Уровень выживаемости при МСХТ составляет 30-50% [169, 176]. Перинатальные исходы в значительной мере определяются сроком беременности, выраженностью плацентарной недостаточности, состоянием новорожденного. Крайняя незрелость новорожденного сопровождается длительным периодом выхаживания и целым рядом осложнений – болезнью гиалиновых мембран, персистенцией артериального протока, эпизодами апноэ и брадикардии, нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией, кандидозным сепсисом и клебсиеллезной пневмонией, интерстициальными заболеваниями легких [169].

Таким образом, МСХТ представляет собой достаточно редкую полиэтиологичную патологию плаценты, характеризующуюся неблагоприятным перинатальным исходом. Она может развиться в любом сроке беременности, приводя в I триместре к выкидышу, во II и III триместрах - к ЗРП, маловодию, нарушению плацентарно-плодового кровообращения, критическому состоянию плода, его антенатальной гибели. Пролонгированное течение МСХТ позволяет диагностировать данную патологию с помощью эхографического и магнитно-резонансного исследований, а также предпринять попытки лечения плацентарной дисфункции с проведением токолитической терапии и коррекции маловодия, пролонгировать беременность и получить жизнеспособного новорожденного. Клиническая и морфологическая диагностика МСХТ требует дифференциального диагноза с другими очаговыми поражениями плаценты - субамниотической, интраплацентарной, ретроплацентарной гематомами, цитотрофобластической кистой, кистами пуповины, хорангиомой. Патогенез МСХТ остается недостаточно ясным, что диктует необходимость дальнейшего накопления и клинико-анатомического анализа этой сложной акушерской ситуации.

Инфекция играет значимую роль в мертворождении. Приблизительно от 9% до 15% мертворождений вызваны инфекциями. Особенно значимы инфекции в качестве причины мертворождений в ранние сроки беременности. Признанными причинами являются сифилис, токсоплазмоз, парвовирусная, листериозная инфекции. Значимыми для мертворождений являются также генитальная

микоплазма, хламидии, вирус иммунодефицита человека, стрептококки группы В и другие [111, 124]. Инфекционные агенты могут вызывать инфицирование плода, повреждение плаценты и спровоцировать преждевременные роды. Следовательно, перинатальные потери могут быть связаны с развитием внутриутробной инфекции (интерстициальная пневмония, сепсис и др.), плацентарной недостаточностью или крайней незрелостью плода. При отсутствии сепсиса антенатальная гипоксия может развиться вследствие вазоспазма сосудов пуповины и хориальной пластины в ответ на воспаление. Воспалительная инфильтрация плодовых оболочек обнаруживается в 10-67% всех случаев смерти плода и может быть обусловлена транспортом материнских лейкоцитов по направлению к плоду в субхориальное пространство плацентарного диска, а не собственно плодовым воспалительным ответом. Последний наилучшим образом проявляется в стенках пупочных вены и артерий, сосудов хориальной пластины. Так, при наличии хориоамнионита в 67% антенатальных потерь лишь в 20% наблюдений острой восходящей амниотической инфекции имело место инфекционное поражение плода. Внутриутробная пневмония была обнаружена в 14% случаев восходящей инфекции, все они наблюдались на фоне хориоамнионита. Поскольку мертворождения, обусловленные инфекциями, относительно редки в развитых странах, а те, которые имеют место, вызваны широким спектром микроорганизмов, сложно уменьшить этиологическую роль инфекций для мертворождений в дальнейшем. Однако в некоторых развивающихся странах уровень мертворождений настолько высок, притом обусловленная инфекциями их часть настолько велика, что снижение уровня мертворождений возможно путем снижения материнской инфекционной заболеваемости [127].

Особая роль в антенатальной гипоксии плода отводится остро текущей генерализованной вирусной инфекции. Некоторые вирусы (вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ) могут инфицировать плаценту как гематогенным, так и восходящим путем, она проницаема практически для всех известных в настоящее время вирусов (краснухи, парагриппа 1-3 типов,

аденовирусов 10 наиболее распространенных серотипов, вирусов гриппа А1, А2, В, С, вируса кори, Коксаки А 23 серотипов, Коксаки В 6 серотипов, энтеровирусов 68-71 серотипов, Echo вирусов 34 серотипов), при этом не известен ни один вирус, который инфицировал бы плаценту, но не инфицировал плод. Внутриутробная вирусная инфекция явилась основной причиной мертворождения более чем в 80% случаев. Частота выявления маркеров ВПГ в тканях органов плодов (методами реакции иммунофлуоресценции, полимеразной цепной реакции, быстрого культурального) составила 41,9%, ЦМВ – 35,4%. Однако авторы исследования полагают, что в ряде случаев при использовании поликлональных сывороток, вероятно, имеется гипердиагностика этих инфекций. При параллельном исследовании отпечатков органов мертворожденных и плацент совпадение частоты выявления одних и тех же возбудителей составило 82%. При гистологическом исследовании последов мертворожденных с признаками внутриутробной инфекции различная патология в плаценте и/или в пуповине была обнаружена в 100% случаев: гипоплазия плаценты (54,9%), базальный и париетальный децидуит (45,1%), хориоамнионит (38,3%), интервиллезит (13,1%), фуникулит (16,6%), тромбоз вены пуповины (13,1%), незрелость ворсин (52,9%), межворсинчатые гематомы (29,7%). Признаки незрелости были выявлены у 72,7% доношенных плодов при внутриутробной инфекции вирусной этиологии. Установлено, что одним из косвенных показателей внутриутробного инфицирования служат различные патологические изменения в тимусе – следствие антенатальной гипоксии и антигенного воздействия, вызывающие на ранних сроках нарушение формирования и остановку развития органа, преждевременный жировой метаморфоз, отсутствие деления на корковый и мозговой слои, акцидентальную трансформацию. У доношенных плодов частота выявленных изменений в тимусе в два раза больше, чем у недоношенных вследствие более длительной антигенной стимуляции в антенатальном периоде [55, 56, 57].

1.3.3. Плодовые факторы

Процедура вскрытия «необъяснимо» антенатально погибших плодов требует тщательного их исследования, включая не только центральную, периферическую и вегетативную нервную системы, проводящую систему сердца, легкие, но и другие органы и системы организма. При этой акушерской ситуации нередко выявляются нарушения развития ствола мозга, мозжечка, спинного мозга [138, 145, 146, 149]. Однако судить о наличии или отсутствии нарушений цито-архитектоники коры и подкорковых ядер головного мозга у плода крайне сложно, учитывая отсутствие детального описания развития мозга человека, поскольку одни и те же аномалии мозга негенетической природы возникают под влиянием значительного числа самых разнообразных причин и факторов [79, 80]. Наиболее вероятным представляется гипоксический генез повреждений головного мозга, преимущественно диффузно-очаговых, имеющих небольшой объем и разную давность, с интенсивным глиозом, микрокальцификатами, десквамацией эпендимы, микроинфарктами, в редких случаях с очагами лейкомаляции и, разумеется, не являющихся основной причиной смерти плода [5, 48, 71, 144]. Повреждения проводящей системы сердца могут приводить к фатальной аритмии из-за наличия добавочных атриовентрикулярных путей в сочетании с нарушением нейровегетативной иннервации. При исследовании проводящей системы сердца на серийных срезах с двух блоков, включающих сино-атриальный узел и атриовентрикулярное соединение, только при «необъяснимой» антенатальной гибели плода были обнаружены резорбтивная дегенерация, рассеянный тип или перегородки атриовентрикулярного соединения, островки проводящей системы в фиброзном теле, пучки Mahaim, хрящевая метаплазия, язычок атриовентрикулярного узла, кровоизлияние в проводящую систему сердца, левосторонняя бифуркация, интрамуральный правый пучок, гипоплазия центрального фиброзного тела, утолщение артерий проводящей системы [149, 158]. Возможным следствием длительной гипоксии плода, например, при преэклампсии, могут быть метаболические повреждения миокарда,

дистрофические изменения гипертрофированных кардиомиоцитов с развитием острой недостаточности кровообращения и антенатальной гибелью плода [5]. Тщательному макроскопическому и гистологическому исследованию подлежат и легочные артерии: при внезапной перинатальной смерти обнаружена фибромышечная гиперплазия легочных артерий с различной степенью выраженности фиброза одной или обеих легочных артерий. Вероятно, физиологическая гипертония малого круга кровообращения, характерная для внутриутробного периода, усугубляется в условиях гипоксии и сопровождается активацией эндотелия, увеличением локальной экспрессии сосудосуживающих факторов, развитием выраженной вазоконстрикции и гиперплазии стенки легочных артерий [78, 101].

При отсутствии конкретной нозологической причины в качестве основного патологоанатомического диагноза выставляется антенатальная гипоксия как в острой форме в результате резкого прекращения маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения, так и в хронической форме вследствие заболеваний матери и длительной плацентарной недостаточности. Для диагностирования антенатальной гипоксии необходимо сочетание таких признаков как отставание массы плода от срока беременности и недостаточная зрелость органов с рассеянными петехиальными кровоизлияниями, резким венозным полнокровием, констатация хронической плацентарной недостаточности, при острой форме – весомые нарушения плацентарно-плодного (повреждение пуповины, ее обвитие, тромбоз) или маточно-плацентарного кровотока (тромбоз маточно-плацентарных артерий, ретроплацентарная гематома) [48]. Патогенетические представления о «необъяснимой» антенатальной гибели плода могут расходиться. Фактически единственной прямой и непосредственной причиной внезапной гибели плода считается нарушение кровотока и оксигенации тканей, все остальные причины могут быть в основе фатального нарушения кровообращения – это заболевания или повреждения, которые инициируют патогенетическую цепочку, приводящую к гибели плода: заболевания матери, патология плаценты, хромосомные аномалии,

метаболические дефекты, врожденные мальформации, многоплодие, инфекции [164]. Иное мнение состоит в том, что гипоксия плода не обязательно является причиной его гибели, а закономерным следствием другой (основной) причины антенатальной смерти, которая может быть идентифицирована во многих случаях [142]. В антенатальном периоде факторы танатогенеза ограничены основными вариантами: нарушением маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения, недостаточностью в первую очередь сердечной деятельности плода, а также других органов, развитием анемии. Непосредственной причиной смерти при этом является асистолия – прекращение сердечных сокращений, поэтому для определения основного заболевания, повлекшего за собой антенатальную смерть плода, требуется тщательный клинико-морфологический анализ, направленный на выявление структурной патологии плаценты и пуповины [7]. Многообразие точек зрения на причинно-следственные взаимоотношения в системе мать-плацента-плод отражается в разработке классификаций причин перинатальной смертности, широко используемых в повседневной практике [121, 122, 186, 187, 193]. Благодаря этим классификациям уменьшилась группа «необъяснимой» антенатальной гибели плода, к которой были отнесены более 2/3 всех смертей.

1.3.3.1. Задержка роста плода

К настоящему времени выявлен ряд значимых для клинической практики факторов риска «необъяснимой» антенатальной гибели плода, в частности, ЗРП. Более половины таких мертворождений характеризуются ЗРП с гибелью плода в среднем при сроке 35 недель беременности [120, 129, 195]. ЗРП рассматривают как проявление общего нарушения фетоплацентарного комплекса, интегральный показатель внутриутробного неблагополучия, обусловленного различными патогенетическими механизмами [76, 156]. В этиологии ЗРП различают плодовые и материнские факторы. К плодовым факторам относят хромосомные аномалии, врожденные пороки развития, инфекции, многоплодие, аномалии плаценты и

пуповины. Среди материнских факторов выделяют нарушение маточно-плацентарного кровотока, снижение объема циркулирующей крови, низкое насыщение крови кислородом, особенности питания беременной и другие. У части женщин можно наблюдать смешанные факторы, к которым относятся короткие интервалы между беременностями, раса, возраст матери, низкий социально-экономический статус [129]. Поскольку ЗРП ассоциируется почти с половиной случаев мертворождений, то ее диагностика крайне важна. Применение индивидуальных стандартов роста может помочь в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности путем дифференциальной диагностики ЗРП от конституционально маленьких здоровых плодов [167]. Многие из так называемых необъяснимых смертей ассоциированы с ЗРП [161].

1.3.3.2. Аномалии развития и заболевания плода

Внутриматочная среда позволяет плоду быть толерантным по отношению ко многим аномалиям, которые являются летальными для него после рождения. Поэтому плодовые причины антенатальной гибели являются исключительными. Частота врожденных пороков среди мертворожденных выше, чем в общей популяции. Крупные аномалии встречаются у 4-26% , наиболее часто – аномалии почек и опорно-двигательного аппарата, причем далеко не всегда несовместимые с жизнью. Среди летальных пороков преобладают пороки развития нервной системы. Даже тяжелая патология и пороки развития легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, почек крайне редко являются основной причиной гибели плода, т.к. плацентарный обмен значительно облегчает процессы оксигенации, питания, выделения, детоксикации. К смерти плода приводят пороки, имеющие очевидное структурно-функциональное значение, например, крупные сосудистые мальформации или синдром гипоплазии левого желудочка, приводящие к сердечной недостаточности и водянке плода. Наиболее часто смерть плода связывают с функциональными сердечно-сосудистыми поражениями, такими как аритмия плода. Отмечается многообразие структурных

и функциональных кардиоваскулярных заболеваний плода. Аритмия, как правило, носит транзиторный характер и редко фатальна. Наиболее часто встречается суправентрикулярная тахикардия и брадикардия вследствие полного атриовентрикулярного блока. Изредка диагностируются сосудистые мальформации [180]. Очень мало известно о генетических и метаболических причинах мертворождений [190]. Около 60% погибших эмбрионов и ранних фетальных потерь имеют хромосомную патологию. Этот уровень падает к концу 6-го месяца беременности до 5-12%. Отдельные хромосомные и генетические синдромы сопровождаются увеличением частоты мертворождений, но для многих из них механизм смерти неясен. Около 25% мертворождений связывают с цитогенетическими, хромосомными и биохимическими причинами. Наиболее частыми являются трисомии 21, 18 и 13, наиболее частая анеуплоидия – 45X, среди оставшихся преобладают спорадические синдромы множественных мальформаций и мальформации отдельных органов. Моносомия X и трисомия 21 с наибольшей вероятностью ассоциированы с водянкой плода. Фенотипические признаки хромосомной аномалии могут быть недостаточно выраженными из-за анасарки, но определяются при тщательном исследовании. Хромосомные аномалии могут быть выявлены даже у мацерированных плодов с помощью кариотипирования клеток амниона. Для генетически обусловленных метаболических нарушений плода в ряде случаев известны механизмы смерти, связанные, вероятно, с нарушением трансплацентарного обмена. Ни незрелость, ни недоношенность не могут быть причиной смерти плода. С другой стороны, такие генерализованные патологические процессы как сепсис, тяжелая анемия, тромбозы, травма, экзогенная интоксикация могут привести к смерти плода. Лейкозы, опухоли, опухоли in situ встречаются в случаях плодовых потерь, хотя не имеют прямого отношения к причине смерти [180]. В нозологической структуре смертности плодов в сроки 22-27 недель беременности в Курской области в 2004-2008 гг. внутриутробная гипоксия (код Р20 по МКБ-10) являлась первоначальной причиной смерти в 68,82%, врожденные пороки развития - в 3,22%, внутриутробная инфекция – в 5,65% [3]. В Новосибирске в 2006-2008 гг.

нозологическая структура была представлена антенатальной гипоксией (код Р20.0 по МКБ-10) в 30,98%, внутриутробной пневмонией в 27,38%, внутриутробной генерализованной инфекцией в 9,52%, врожденными пороками развития в 1,49%, в 2011 году доля антенатальной гипоксии выросла до 63,64%, однако после перехода Российской Федерации на критерии рождения, рекомендованные ВОЗ, антенатальная гипоксия в нозологической структуре мертворожденных возросла до 90,21% в 2012 г. [53, 54].

1.3.3.3. Факторы риска внезапной смерти плода и новорожденного

Как известно, существует понятие синдрома внезапной детской смерти – внезапной смерти младенца, наступившей во время сна и не предварявшейся симптомами или признаками летальной болезни. Предложены несколько патофизиологических моделей, пытающихся объяснить внезапную младенческую смерть, однако истинные причины в большинстве случаев остаются невыясненными даже после патологоанатомического исследования. Установлено, что в структуре перинатальной смертности имеется антенатальная мертворождаемость, возникающая вследствие реализации синдрома внезапной смерти плода, предположительно многофакторного [35]. Выявлены различия в факторах риска внезапной «необъяснимой» антенатальной гибели плода и синдрома внезапной смерти ребенка. Для последнего характерны молодой возраст матери, мужской пол ребенка, высокий паритет, протеинурия при беременности, курение. Это свидетельствует о различных для плодов и детей антенатально запрограммированных материнских и плодовых факторах риска их гибели [119, 125]. Однако выявлены и общие для внезапной внутриутробной смерти и синдрома внезапной смерти детей нейропатологические и генетические основы с корреляцией между гипоплазией серотонинергических структур ствола мозга и полиморфизмом генов, определяющих транспорт серотонина. Указывается на тесную связь между курением матери и широким спектром морфофункциональных дефектов головного мозга, ведущих к внезапной смерти

плодов, новорожденных и детей [146]. Характерными при «необъяснимой» антенатальной гибели плода являются нулевой или реверсный диастолический кровоток в артериях пуповины, особенно в ассоциации со ЗРП. Отсутствие ЗРП в сочетании с изменениями кровотока в артериях пуповины может быть связано с патологией миокарда плода [113]. Прогностически значимым фактором мертворождения является сочетание нарушений допплерометрических показателей в маточной артерии с диагностированными при ультразвуковом исследовании изменениями формы и структуры плаценты и наличием в ней эхогенных кистозных образований [188].

Имеются данные об активации системы комплемента с достоверным повышением фракции С5 в плазме крови беременных с «необъяснимой» антенатальной гибелью плода [168]. В эксперименте был установлен аритмогенный эффект гипербилирубинемии, характерной для холестаза беременных, на эмбриональные стволовые клетки – источник кардиомиоцитов с нарушением их сократительной способности по сравнению со зрелыми клетками. Одним из новых факторов риска ранних и поздних плодовых потерь, возможно, является низкий уровень протеина Z, являющегося витамин К-зависимым белком и обладающего прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью [184]. Разноречивыми остаются данные об ассоциации внезапной гибели плода во II и III триместрах беременности с врожденными тромбофилическими состояниями: одни исследователи отрицают какую-либо взаимозависимость, находя при этом ассоциацию с антифосфолипидными антителами, другие – сообщают о значительном увеличении частоты тромбофилий при «необъяснимой» гибели плода (до 65%) с мутацией гена протромбина, дефицитом протеина S, протеина С, антитромбина III, гомоцистеинемией и отсутствием антикардиолипиновых антител, считая обязательным проведение соответствующих исследований при плодовых потерях и последующей беременности [128, 148, 164].

Важное значение в становлении и функционировании системы мать-плацента-плод имеет семейство факторов роста эндотелия сосудов, представители которого оказывают стимулирующее воздействие на фетальный и плацентарный

васкулогенез [48]. Так, у беременных с «необъяснимой» антенатальной гибелью плода и преэклампсией выявлено значительное возрастание концентрации в плазме крови естественного антиангиогенного фактора - растворимого мембранного рецептора sVEGFR-1 [114]. Преэклампсия сопровождается также 10-кратным уменьшением концентрации VEGF в крови и почти полным отсутствием его экспрессии в ворсинах при иммуногистохимическом исследовании плацентарной ткани [43].

Таким образом, согласно данным литературы, дискуссионными являются такие аспекты проблемы антенатальных потерь и критических состояний фетоплацентарного комплекса как наличие и значение структурных и функциональных изменений плаценты в этиологии антенатальной катастрофы, патогенез терминальных состояний плода, антенатальный танатогенез. Открытыми остаются вопросы, касающиеся патогенетических взаимоотношений организма беременной и плода, в частности плаценты как органа плода, возможности выживаемости плода и предотвращения антенатальных потерь.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Характеристика материала

2.1.1. Характеристика основной группы и групп сравнения

Основную (1-ю) группу составили 55 случаев смерти плода *от антенатальной гипоксии* (таблица 1) в сроках 23-40 недель при одноплодной беременности: 55 плацент и 52 плода (в 3 случаях вскрытие не производилось).

Таблица 1

Материал и группы исследования

Группы исследования	Материал		
	Плацента	Антенатально погибшие плоды	Умершие новорожденные
Антенатальная гипоксия (1-я группа)	55	52	0
Критическое состояние плода (2-я группа)	17	0	7
Прогрессирующая ФПН (3-я группа)	12	0	2
Компенсированная ФПН (4-я группа)	17	0	0
Массив плацент жительниц Московской области	2208	-	-

Эти 55 наиболее сложных для диагностики наблюдений антенатальной гибели плода были включены нами в 1-ю группу исследования на основании неуточненной патогенетической роли плаценты и неясного танатогенеза, они составили 52% всех антенатальных потерь. Случаи антенатальной смерти установленной этиологии - с инфекционной фетопатией, врожденными пороками развития, несовместимыми с антенатальным периодом - из исследования исключали, как и многоплодную беременность. Три группы сравнения с рождением живого новорожденного, несмотря на угрожающие жизни плода

состояния в течение беременности, сформированы на основании клинической оценки тяжести фетоплацентарной недостаточности (ФПН) и исхода беременности – всего исследованы 46 плацент новорожденных в сроках 25-40 недель при одноплодной беременности. Во 2-ю группу *критических состояний* включены 17 плацент новорожденных с критическими показателями гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса (ФПК) - с «отрицательным» или «нулевым» кровотоком в артерии пуповины или аорте плода, извлеченные при экстренном кесаревом сечении в сроках 26,5-35,5 недель беременности. В 3-ю группу *прогрессирующей ФПН* включены 12 плацент новорожденных со стойкими высокими показателями резистентности в сосудах ФПК (без «отрицательного» или «нулевого» кровотока в артерии пуповины или аорте плода), с патологическими типами гормональных реакций ФПК, выраженной задержкой роста плода, патологическими изменениями внутриплацентарного кровотока, угрожающими кардиотокографическими признаками, брадидиастолическим типом кривой суточного мониторирования артериального давления, гипер- и гипокинетическим типом центральной гемодинамики и повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением беременной. Беременные данной группы были досрочно родоразрешены путем кесарева сечения в сроках 25-36 недель: в связи с ухудшением состояния ФПК - группа 3а (6) или тяжестью состояния матери, обусловленной преэклампсией тяжелой степени – группа 3б (6). В 4-ю группу *компенсированной ФПН* включены 17 плацент доношенных новорожденных с менее выраженными повышением резистентности в сосудах ФПК и изменениями внутриплацентарного кровотока, с отсутствием угрожающих кардиотокографических признаков, но значительным отставанием фетометрических показателей: 12 оперативных и 5 самопроизвольных родов в сроках 37-40 недель.

2.1.2. Характеристика плодов и новорожденных в группах

Исследованы 52 плода 1-й группы: во II триместре беременности в сроках 23-27,5 недель – 7 плодов, в III триместре в сроках 30-36,5 недель - 25 плодов и в сроках 37-40 недель – 20 плодов. Во 2-й группе умерли 7 новорожденных: в сроке 25-28 недель – 4 (3 прожили от 22 часов до 10сут, смерть одного плода констатирована в процессе извлечения при кесаревом сечении); в сроках 31-34 недели – 3 новорожденных (прожили от 20мин до 5сут). В 3-й группе *прогрессирующей ФПН* умерли 2 новорожденных (роды в сроках 27 и 35,5 недель), проживших соответственно 2,5 и 13,5сут. В 4-й группе *компенсированной ФПН* летальных исходов в раннем неонатальном периоде не было.

2.1.3. Анализ массы плаценты жительниц Московской области

Для проведения достоверной оценки масс плацент в исследуемых группах исследован массив плацент жительниц Московской области - 2208 плацент, полученных от выкидышей и родов, произошедших в ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2006-2008гг., срок беременности составил от 19 до 41 недели. У всех женщин беременность была одноплодной. Исследование носило выборочный характер – в 40% родов акушеры сочли необходимым направить плаценту на исследование. Последы фиксировались в 10% водном растворе формалина сразу после родов, как правило, в течение от нескольких часов до 1 сут, реже – в течение 2-3 сут, затем доставлялись в патологоанатомическое отделение. Массу плаценты определяли после осмотра последа, удаления оболочек, пуповины и свертков крови. Полученные перцентильные показатели массы плаценты были использованы в нашей работе.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Морфологический метод

2.2.1.1. Макроскопическое исследование

Макроскопическое исследование плацент с оценкой 25 признаков проводилось после фиксации в формалине в течение 24-72 часов. Оценивались в определенной последовательности следующие компоненты: пуповина (локализация прикрепления к плаценте, длина, толщина, степень извитости, наличие ложных и истинных узлов, количество сосудов); плодовая поверхность (вид амниона, хориальной пластинки, наличие ободка, кист, субхориальных отложений фибрина, гематом); плодные оболочки (цвет, толщина, прозрачность); материнская поверхность (дольчатость, тромботические наложения, кальциноз и другие очаговые изменения); масса плацентарного диска, его форма, размеры, наличие добавочных долей; вид плаценты на разрезах (консистенция, цвет, степень кровенаполнения, очаговые изменения). Массу плаценты определяли после осмотра последа, удаления оболочек, пуповины и свертков крови. Ткань плаценты оценивали макроскопически на параллельных срезах, произведенных через 0,5-1 см перпендикулярно материнской поверхности и хориальной пластинке. Поверхность каждого среза исследовали с оценкой степени и равномерности кровенаполнения, наличия явных патологических изменений (инфарктов, межворсинчатых тромбов и других изменений, выявляемых с трудом отек ворсин, виллит).

Вскрытия антенатально погибших плодов и умерших новорожденных производились с 22 недель беременности в порядке, определенном приказом № 318 Минздрава РФ. Массу и рост плодов и новорожденных оценивали по перцентильной шкале Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой [14].

2.2.1.2. Гистологическое исследование

С учетом вертикальной и горизонтальной морфологической вариабельности ворсинчатого дерева, а также для совпадения с зонами трехмерного ультразвукового исследования выбирали участки из стандартных областей: центральный, два парацентральных и два краевых (в 2-3 см от края) участков среза плацентарного диска на всю толщу от хориальной до базальной пластинки. Отношение основных осей плаценты идентифицировали при помощи ультразвукового исследования. Это позволило после родов определить зоны ультразвукового анализа при выделении фрагментов плаценты для морфологического, иммуногистохимического и пространственного исследования. Фиксацию, проводку и приготовление парафиновых срезов проводили по общепринятым методам. Препараты окрашивали с применением различных гистологических и гистохимических методов: гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по методу «оранжевый-красный-голубой» (ОКГ), в оригинальной транскрипции Marcius-Scarlet-Blue (MSB), в модификации Д.Д.Зербино и Л.Л.Лукасевич (1984) – для выявления коллагеновых волокон, фибрина и определения его зрелости. Гистологическому исследованию подвергались кусочки оболочек, пуповины, органы и ткани плодов и умерших новорожденных.

Термин «незрелость» - «maturitas retardata placentae» - применялся по отношению к плацентам с 36 недель беременности. Согласно мнению H. Fox (Fox H., Sebire N.J. Pathology of the Placenta. 3 ed Saunders Elsevier 2007. P. 167-169), незрелость ворсин крайне сложно распознать в плацентах при беременности менее 36 недель. Незрелыми для срока беременности 36 недель и более являются плаценты с преобладающими ворсинами промежуточного типа – относительно большого диаметра, с мелкими сосудами и обильной стромой, трофобластом равномерной толщины, лишенным синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узлов (Рисунок 1 а, б).

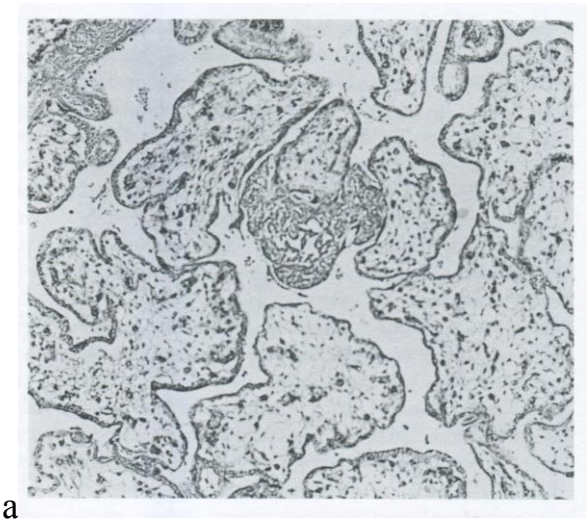
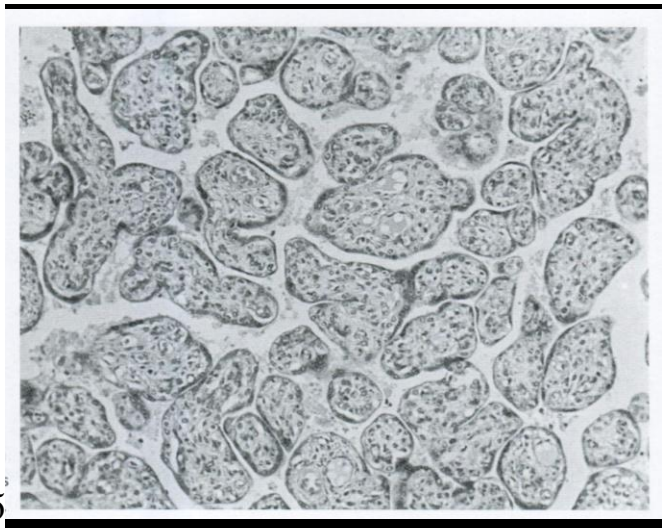
а  б 

Рис. 1. Незрелое ворсинчатое дерево плаценты для срока беременности 36 недель и более

а - незрелые ворсины для срока беременности 36 недель при сахарном диабете;

б - генерализованная незрелость ворсин плаценты 40 недель беременности, отсутствуют ворсины терминального типа (Fox H., Sebire N.J. Pathology of the Placenta. 3 ed Saunders Elsevier 2007; p. 214, p. 168)

Критерием незрелости ворсин (синонимы: задержка созревания ворсин, дефект созревания) является малое количество синцитиокапиллярных мембран в сравнении со зрелыми ворсинами, для которых характерно нарастающее увеличение количества капилляров и формирование синцитиокапиллярных мембран (Stallmach T. The Clinical Relevance of Examination of the Placenta. XXIV International Congress of the International Academy of Pathology. Amsterdam, 2002; p. 5-7).

Начиная с 36 недель, в ворсинчатом дереве доминируют ворсины терминального типа – мелкие, с расширенными синусоидными сосудами, практически замещающими строму ворсин и формирующими синцитиокапиллярные мембраны, покрытые трофобластом неравномерной толщины с синцитиальными узлами [102, 104] (Рисунок 2 а, б).

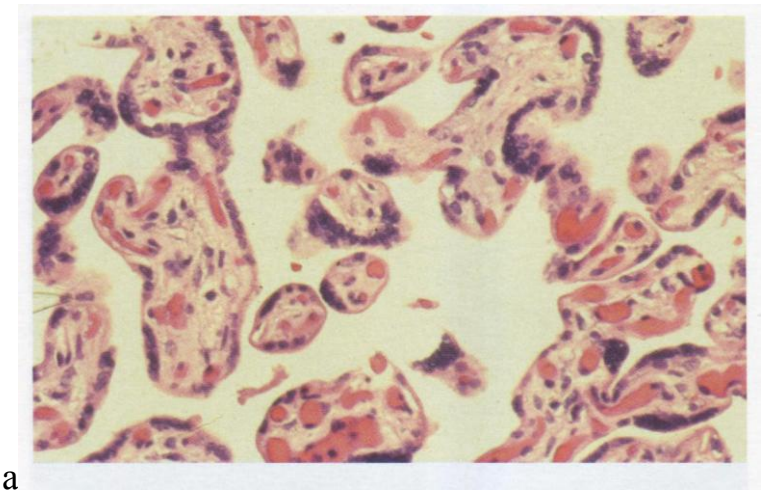
а  б

Рис. 2. Зрелое ворсинчатое дерево плаценты для срока беременности 36 недель и более

а - терминальные ворсины, 38 недель беременности. х125 (Baergen R.N. Manual of Pathology of the Human Placenta. 2 Ed. - New York: Springer, 2011. – p. 82);

б - терминальная ворсина зрелой плаценты (Fox H., Sebire N.J. Pathology of the Placenta. 3 ed Saunders Elsevier 2007; p. 30)

Такую форму фето-плацентарной асинхронии как преждевременное созревание ворсин - «maturitas praecox placentae» - отмечали при сроке беременности менее 36 недель (Рисунок 3 а, б). Преждевременному созреванию (ускоренному созреванию, гиперзрелости) соответствует полностью зрелое ворсинчатое дерево, характерное для поздних сроков беременности, с преобладанием терминальных ворсин в плацентах незрелых, преждевременно родившихся детей [93,104].

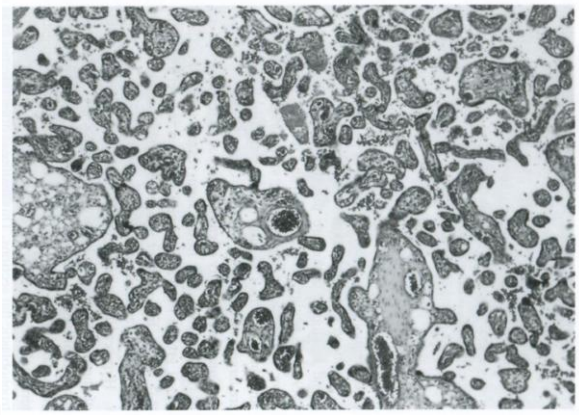
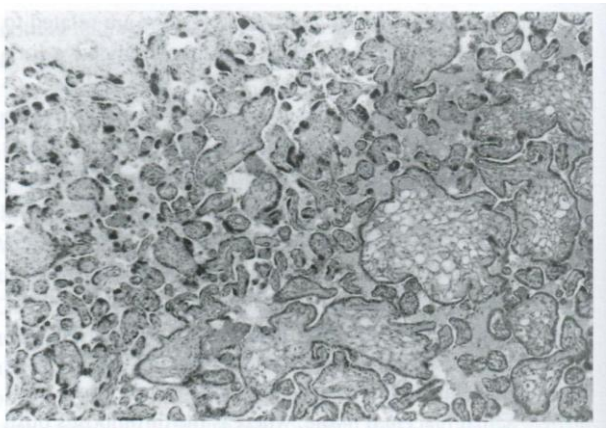
а  б 

Рис. 3. Преждевременное созревание ворсинчатого дерева плаценты для срока беременности менее 36 недель

а - преждевременное созревание терминальных ветвей, мелкие размеры терминальных ворсин при сроке беременности 29 недель. х64; б - преждевременное созревание с мелкими терминальными ворсинами и многочисленными синцитиальными узлами при сроке беременности 30 недель. х64. (Benirschke K. Pathology of the Human Placenta . - 6 Ed. – Springer, 2012. - p. 406, p. 402)

2.2.1.3. Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование плацент проводили на криостатных срезах. Применяли непрямой иммунопероксидазный метод по стандартному протоколу. Использовались моноклональные антитела к коллагену I-го типа (клон COL-1), коллагену III типа (клон FH-7A), коллагену IV-го типа (клон COL-94), коньюгат HRP (Policlonal rabbit anti-mouse immunoglob.) фирма «Dako». Иммуногистохимическое исследование включало в себя изучение распределения коллагенов I, III и IV типов в пяти зонах плаценты: центральной, двух парацентральных и двух краевых по отношению к локализации пуповины. Полученные иммуногистохимические реакции исследовали при помощи микроскопа Leitz Laborlux (Австрия) с цифровым видеоанализатором Sony (Япония).

2.2.2. Рентгеномикротомографическое исследование

Впервые для анализа пространственной организации плацент были проведены исследования 35 образцов при помощи рентгеновского микротомографа Skyscan 1072 (разрешение до 30 мкм, фирма Skyscan, Бельгия), что позволило изучить структуру объектов, не разрушая их. Эта технология позволяет реконструировать пространственное строение изучаемых объектов и оценку его компонентов различной рентгеновской плотности в объеме ткани (Рисунок 4).

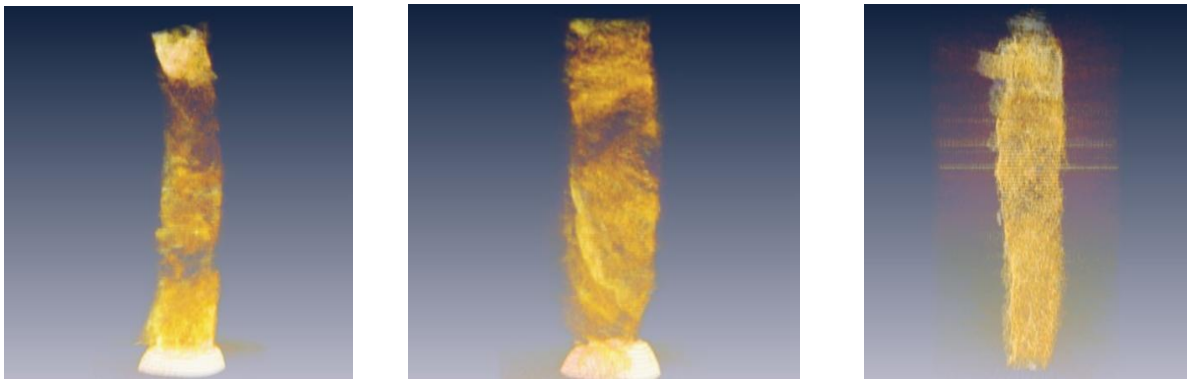


Рис. 4. Рентгеновские микрофотограммы фрагментов плаценты на всю толщу диска с участками различной плотности

Для подготовки объектов исследования из центральной, парацентральной и краевой областей плаценты выделяли вертикальные блоки размером 6х6 мм. Вертикальный размер блока соответствовал толщине плаценты. Полученные плацентарные колонки подвергались дегидратации и лиофилизации через критическую точку, как при подготовке препаратов для сканирующей электронной микроскопии. Затем объекты монтировали на подвижный столик рентгеновского микротомографа. Сканирование образцов проводили по всей длине, что позволяло получить послойные рентгенограммы поглощения. Шаг сканирования составлял 30 мкм, а полный набор послойных рентгеновских срезов составлял не более 5000 на каждый образец. Полученные изображения служили для построения 3D реконструкций, визуализированных на рисунке 4. Полученное пространственное распределение элементов плаценты позволило провести пространственный анализ и получить сведения как об объёме ворсин, так и

межворсинчатого пространства. Эта технология позволяет реконструировать пространственное строение изучаемых объектов и оценку его компонентов различной рентгеновской плотности в объеме ткани. Использованный инновационный подход позволяет избежать традиционных ошибок аппроксимирования данных, полученных на отдельных гистологических срезах плаценты после традиционной гистологической обработки и сжатия тканей плаценты.

2.2.3. Клинические методы исследования

Клинический анализ антенатальных потерь и синдрома фетоплацентарной недостаточности у родившихся живыми новорожденных проводили с учетом максимального количества факторов и динамики показателей, имевшихся в амбулаторных, обменных картах и историях родов: особенностей материнского анамнеза, в частности репродуктивного и соматического, течения беременности. Оценку результатов диагностических методов проводили с использованием перцентильных таблиц и экспертных заключений перинатологов, акушеров и неонатологов ГБУЗ МО МОНИИАГ. Общее число клинико-лабораторных исследований во всех группах наблюдений – 1537 (по 268 показателям).

Анализировали результаты ультразвуковой биометрии плода (172 исследования по 12 показателям) и импульсной допплерометрии (218 исследований по 9 показателям, диагностический ультразвуковой прибор SSD-650, фирма «Aloka Ko., Лтд», Япония); 3D-энергетической динамической допплерометрии (30 исследований, аппарат Voluson 730, Kretz-Tekhnik, Австрия; руководитель лаборатории перинатологии доктор медицинских наук М.А. Чечнева, доктор медицинских наук Л.И. Титченко).

Оценивали гормональные показатели ФПК (418 исследований по 17 показателям, радиоиммунологический анализ с применением наборов фирм СП «Белорис», института биоорганической химии Национальной Академии Наук

Республики Беларусь, IMMUNOTECH; старший научный сотрудник лаборатории перинатологии кандидат медицинских наук С.А. Витушко).

Проводили экспертную клиническую оценку кардиотокограммы плода (335 исследований по 11 показателям, кардиотокограф Фетальный Монитор Sonicaid Team Care, фирма «Oxford» 2004, Великобритания; старший научный сотрудник физиологического акушерского отделения кандидат медицинских наук А.П. Мельников).

Результаты суточного мониторирования АД (носимые автоматические мониторы артериального давления АВРМ-02, АВРМ-02о, рег.№ 2001/325, Венгрия) оценивали с помощью разработанной в МОНИИАГ оригинальной системы анализа суточных кривых, основанной на соотношении систолического, диастолического АД и ЧСС [13]. При нормальном варианте суточной кривой систолическое и диастолическое АД не повышены; при тахисистолическом варианте кривой повышено систолическое АД более 120 мм рт.ст.; брадидиастолический тип кривой характеризуется повышенным диастолическим АД более 80 мм рт.ст.; для систолодиастолического варианта кривой характерно повышение как систолического, выше 120 мм рт.ст., так и диастолического АД выше 80 мм рт.ст. (26 исследований, ведущий научный сотрудник физиологического акушерского отделения доктор медицинских наук В.М. Гурьева).

Центральная гемодинамики (ЦГ) матери исследовали методом тетраполярной трансторакальной реографии по Kubicek и соавт. (1970) в модификации Ю.Т. Пушкаря и соавт. (1981) (анализатор допплеровский сердечно-сосудистой деятельности матери и плода Voluson 730, Германия, Acuson-128 xp, США); тип кровообращения беременной оценивали по величине минутного объема сердца – значения от 5,0 до 6,4 л/мин расценивали как эукинетический, <5 – как гипокинетический, >6,4 – как гиперкинетический (33 исследования по 14 показателям, доктор медицинских наук Н.М. Мазурская, доктор медицинских наук Л.И. Титченко).

Состояние новорожденного оценивали по реанимационной шкале Апгар, наличию и степени тяжести асфиксии, синдрома дыхательных расстройств, синдрома задержки роста и гипотрофии (40 показателей, неонатолог И.В. Павлович).

Результаты лабораторных исследований беременной оценивали с учетом общего клинического и биохимического анализа крови (147 исследований по 18 показателям), коагулограммы, агрегатограммы. Маркеры инфекций (герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной) выявляли методами ДНК-гибридизации и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах тканей плода (легкое, печень, головной мозг); бактериологическое исследование (содержимого брюшной, плеральных полостей, полости черепа) проводили культуральным методом (34 исследования, доктор медицинских наук Т.С. Будыкина, доктор медицинских наук В.Л. Гришин).

2.2.4. Клинико-анатомический анализ

Проводилось сопоставление морфологических особенностей плаценты (масса, макроскопические изменения, строение ворсинчатого дерева, строма ворсин, сосудистый компонент ворсин, синцитиотрофобласт, межворсинчатое пространство, распределение коллагенов I, III и IV типов) с пространственной ее структурой (рентгеномикротомографическое исследование) и результатами клинических исследований. Данные клинических исследований оценивались в динамике и включали в себя биометрические показатели плаценты, гемодинамику в различных маточно-плацентарных и фетоплацентарных сосудах (систоло-диастолическое соотношение (СД) в артериях пуповины, аорте, средней мозговой артерии плода, спиральных артериях матки), объемный внутриплацентарный кровоток (нормо- гипо-, гиперваскуляризация), типы гормональных реакций ФПК (нормальный и патологические типы от напряжения до недостаточности), фетометрические показатели (степень ЗРП), кардиотокографические симптомы внутриутробного страдания плода

(угрожающие антенатальные КТГ-признаки), тип центральной гемодинамики (эу-, гипо-, гиперкинетический тип кровообращения), уровень общего периферического сосудистого сопротивления и вариант суточной кривой артериального давления у беременной (нормальный, тахисистолический, брадидиастолический, систолодиастолический).

2.2.5. Статистические методы.

Моделирование динамики такого параметра популяции как масса плаценты осуществляли с помощью процедуры создания скользящего норматива. Норматив – это показатель нормы, установленной меры, средней величины какого-либо свойства объекта. Скользящим нормативом какой-либо величины в некоторой популяции объектов именуют распределение, которому подчиняется эта величина. Название происходит от распространенных случаев, когда в качестве параметра распределения выступает время. Применяя этот метод к наблюдаемым переменным, для которых характерно систематическое изменение в течение времени наблюдения, можно перейти от описания состояния объекта в наблюдаемых переменных к описанию в инвариантных характеристиках («систематическое отставание = гипоплазия плаценты?», «систематическое опережение = плацентомегалия?», «нестабильное развитие») и представить их в виде адекватных, например, численных, оценок. Эти характеристики особенно ценны при выработке т. н. «нормы патологии» - описания динамики параметров состояния, типичной для изучаемого заболевания.

Исследуемые нами совокупности плацент антенатально погибших и родившихся живыми новорожденных нельзя отнести к нормально распределенной совокупности, характеризующейся отклонением величины от средней под действием множества слабых, независимых друг от друга факторов и определяемой средней μ и стандартным отклонением &. Исследуемые совокупности отличаются асимметричным распределением, к ним неприменимы

методы, основанные на параметрах, на сравнении средних и дисперсий, такие как дисперсионный анализ и критерий Стьюдента.

Для оценки статистической значимости различий сравниваемых выборок применялись непараметрические методы оценки статистической значимости - критерии, адекватные небольшим выборкам, не использующие информацию о параметрах распределения. В работе применены статистические критерии, ориентированные на сравнение двух или более выборок между собой. Для оценки значимости различий с целью повышения надежности конечного результата последовательно использовались несколько критериев. Утверждение о различии сравниваемых выборок считалось справедливым, если вероятность составляла **$p<0,05$ или *$p<0,01$ согласно принятым в медико-биологических приложениях уровням значимости.

Критерий хи-квадрат (χ^2) и точный метод Фишера (ТМФ), являясь критериями качественных различий, последовательно применяли для распределений, состоящих из двух градаций. ТМФ – тест статистической значимости, используемый в анализе категориальных данных для маленьких выборок или редких данных. ТМФ, являясь одним из методов класса точных тестов, может использоваться независимо от особенностей выборки, критерий ТМФ применим при любых частотах. ТМФ становится трудно вычисляемым для больших выборок - для этих условий хорошо применим критерий χ^2. Критерий χ^2 применяется к таблице сопряженности 2x2 и служит для оценки значимости зависимости признаков. Критерий χ^2 дает достаточно точные результаты при всех частотах не менее 5. Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (WMW) использовался для проверки гипотезы об отсутствии смещения между двумя группами наблюдений. Критерий WMW применяется при независимых выборках, он особенно удобен, когда число наблюдений невелико. Критерий Смирнова (Smirn) используется для сравнения двух эмпирических функций распределения. Он позволяет со сколь угодно большой точностью обнаружить отклонение между функциями распределения при достаточно большой суммарной численности выборок. Распределения сравниваются с использованием минимальных и

максимальных значений, медианы, верхних и нижних квартильных оценок исходных массивов. Критерий Краскела-Уоллиса (Kruscall) является непараметрическим критерием множественного сравнения, аналогом дисперсионного анализа, с его помощью обнаруживается различие нескольких выборок.

Для процедуры создания перцентильных показателей массы плаценты и статистической обработки использован пакет оригинальных программ, разработанных ведущим научным сотрудником института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН доктором физико-математических наук Ю.Б. Котовым (2004). Для описания материала использованы понятия медианы (Me) - значения, которое делит распределение пополам, и перцентилей: 25П (q1 – нижний квартиль) и 75П (q2 – верхний квартиль) отсекают от распределения по четверти, медиана соответствует 50П. Показатели, попавшие в коридор ниже 3П оцениваются как резко пониженные, попавшие в коридор от 3П до 10П – как пониженные, от 10П до 25П – как величины ниже средней, от 25П до 75П – как средние, от 75П до 90П – как величины выше средней, от 90П до 97П – как повышенные, выше 97П – как резко повышенные.

ГЛАВА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПЛОДОВЫМИ ПОТЕРЯМИ И ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ЖИВЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ

3.1 Морфологическая характеристика системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями (1-я группа)

Исследованы 55 плацент 1-ой группы – *плодов, погибших от антенатальной гипоксии* в сроках 23-40 недель при одноплодной беременности с неуточненной патогенетической ролью плаценты и неясным танатогенезом. Проведенные ранее морфологическое исследование плацент и аутопсия плодов этой группы с клинико-анатомическим анализом не дали убедительных результатов в отношении причин антенатальной смерти, функционального состояния плаценты и ее роли в неблагоприятном исходе беременности.

Масса плацент 1-й группы составила 75-650г, масса плодов – 320-4600г, длина плодов – 25-58см. Частота аномалий пуповины и плацентарного диска не превышала таковые по данным литературы: оболочечная локализация пуповины имелась в 1 наблюдении (1,8%), краевая – в 4 (7,2%), аплазия артерии - в 1 (1,8%) и истинный узел пуповины – в 2 наблюдениях (3,6%), тощая пуповина – в 6 (10,9%), экстрахориальный ободок – в 7 (12,7%), добавочная доля – в 4 (7,2%). Отмечена высокая частота очаговых изменений: множественные очаги – 41,8%, крупные очаги – 49,1%, центральная и парацентральная локализация очагов – 52,7%. Ретроплацентарная гематома обнаружена в 5,5% антенатальных потерь. Мекониальное окрашивание околоплодных вод имелось в 34 случаях (61,8%), что, вероятно, является проявлением антенатальной гипоксии. Не было отмечено разницы в локализации плаценты в матке: она располагалась на передней и задней стенке с одинаковой частотой в 34,6%.

На основании гистологических особенностей плацент антенатально погибших плодов выделено 2 подгруппы: 1-ую составили 16 наблюдений, 2-ую – 39. Гибель плодов 1-й подгруппы происходила на 2-3 недели раньше (Me=33,75), чем во 2-й подгруппе (Me=36). Несмотря на то, что время нахождения плода в матке от наступления антенатальной смерти до мертворождения в обеих подгруппах было идентичным (Me=24 часа), плаценты 1-й и 2-й подгрупп отличались комплексом гистологических признаков. Морфологические особенности, послужившие выделению двух подгрупп антенатально погибших плодов, приводятся в первой части данного раздела нашего исследования.

3.1.1 Морфологические особенности плаценты

В 1-й подгруппе антенатально погибших плодов при макроскопическом исследовании (Таблица 2) выявлены множественные изменения плаценты, имеющие крупные размеры, занимающие центральные, парацентральные и краевые отделы, захватывающие материнскую поверхность. Кроме того, только в данной группе отмечены все наблюдения центральной отслойки плаценты с ретроплацентарной гематомой (Рисунок 5 а-е). В 1-й и 2-й подгруппах имелись по 2 наблюдения краевой локализации пуповины, тощая пуповина - соответственно 1 и 5 случаев, экстрахориальный ободок (2 и 5), добавочная доля (3 и 1). Только во 2-й подгруппе отмечены оболочечная локализация, аплазия артерии (по 1 наблюдению) и истинный узел пуповины (2).

Таблица 2

Макроскопические изменения плаценты антенатально погибших плодов

Макроскопические изменения плаценты	Подгруппа			
	1-я (n=16)	2-я (n=39)	p(F)	p(chi)
Ретроплацентарная гематома	3*	0	0.0212	0.0315
Очаговые изменения: множественные	12*	11	0.0018	0.0039
крупные	14*	13	0.0015	0.0042
центральные и парацентральные	13	16	0.0275	0.0537
краевые	13*	15	0.0084	0.0183
на материнской поверхности	11*	9	0.0021	0.0040

*точный метод Фишера, критерий χ^2 (2x2) p(F), p(chi) $p<0,05$

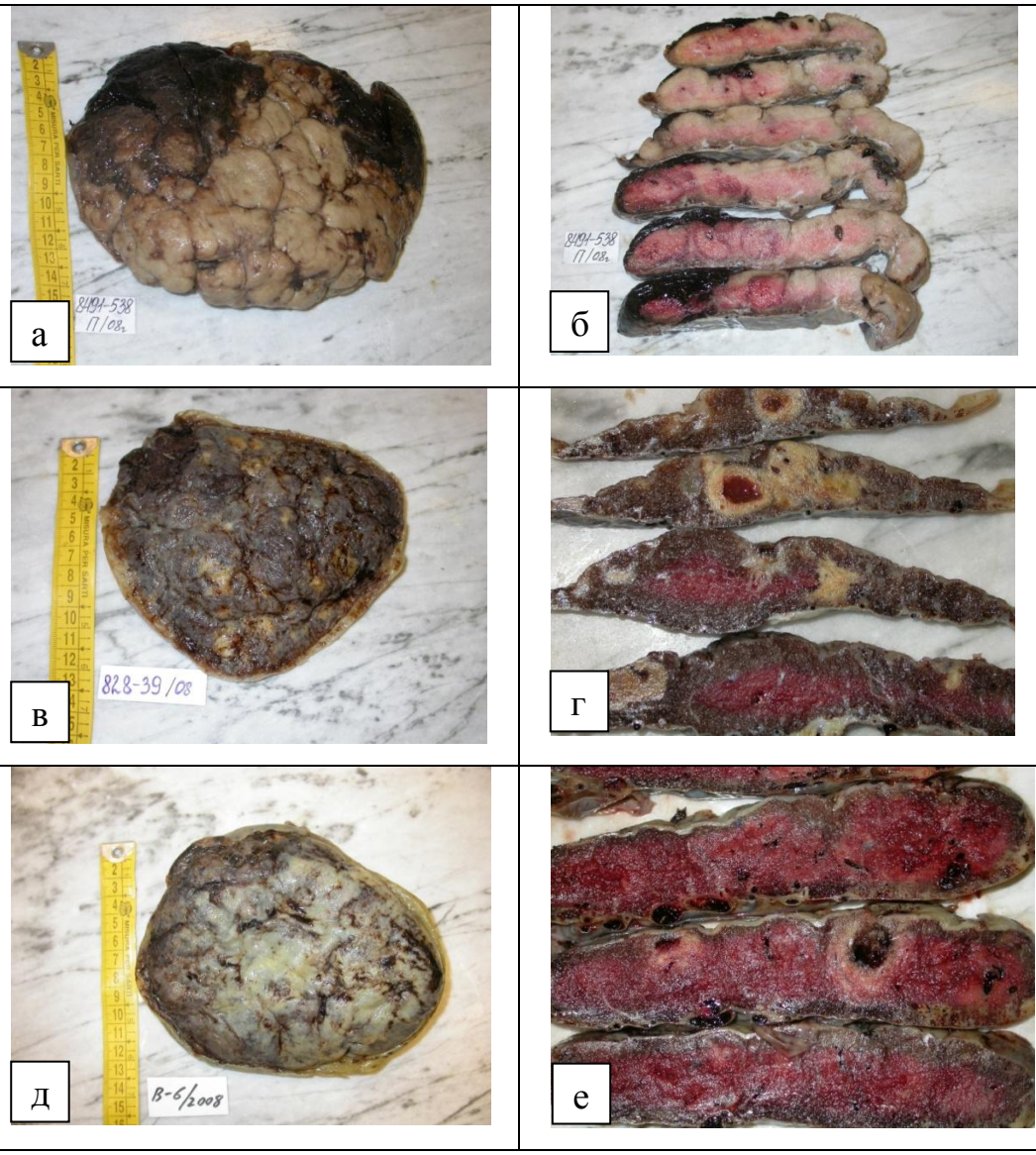


Рис. 5. Макроскопические изменения плаценты, характерные для антенатально погибших плодов 1-й подгруппы.

а, б – субтотальная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: а – ретрохориальная гематома, материнская поверхность, б - ретрохориальная гематома со сдавлением диска, вид на разрезах. в, г – множественные крупные инфаркты с центральной, парацентральной, краевой локализацией, занимающие значительный объем, с распространением на всю толщу диска, в сочетании с межворсинчатым тромбозом: в – материнская поверхность, г – вид на разрезах; д, е – множественные инфаркты плаценты: базальные и в толще диска, в сочетании с межворсинчатым тромбозом: д – базальные инфаркты на материнской поверхности, е – вид на разрезах

Морфологические изменения плацент 1-й и 2-й подгрупп антенатально погибших плодов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Морфологические изменения плаценты антенатально погибших плодов

Структурные особенности системы мать-плацента-плод	Подгруппа			
	1-я (n=16)	2-я (n=39)	p(F)	p(chi)
ЗРЕЛОСТЬ ВОРСИН (к сроку родов)				
Плацента зрелая	8	16	0.383	0.751
Задержка созревания плаценты	0	19*	0.0002	0.002
Преждевременное созревание плаценты	8*	4	0.0027	0.0041
Изменения синцитиотрофобласта				
Множественные синцитиальные узлы	16*	17	0	0.0004
Изменения стромы ворсин				
Отек	0	17*	0.0007	0.0044
Множество макрофагов	0	21*	0	0.0008
Фиброз	11	28	0.7138	0.8829
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК Изменения маточно-плацентарных сосудов				
Патология базальной пластинки: тромбоз сосудов, неадекватная трансформация и острый атероз спиральных артерий, кровоизлияния	10*	7	0.0020	0.0036
Инфаркт	13*	14	0.0025	0.0058
Изменения межворсинчатого пространства				
Фибриноид массивный	14*	16	0.0016	0.0045
Множественные кальцификаты	5	4	0.0694	0.1266
Межворсинчатый тромбоз	8*	3	0.0011	0.0016
Массивный субхориальный тромбоз	2	1	0.1994	0.4174
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК Изменения плодовых сосудов				
Гиповаскуляризация ворсин	12	18	0.0476	0.0949
Ангиопатия стволовых артерий	7	33*	0.0036	0.0058
Внутрисосудистые септы	6	33*	0.0010	0.0017
Тромботическая васкулопатия	11	35	0.0694	0.1267
Внутрисосудистые очаги эритропоэза	1	23*	0.0003	0.0012

*точный метод Фишера, критерий χ^2 (2x2) p(F), p(chi) $p<0,01$

3.1.1.1 Морфологические особенности плаценты 1-й подгруппы антенатально погибших плодов

Зрелость ворсин

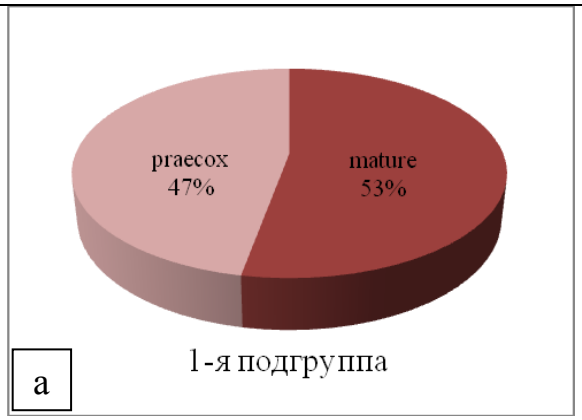
Преждевременное для срока беременности созревание ворсин явилось достоверной морфологической особенностью плацент 1-ой подгруппы по сравнению со 2-й подгруппой (см. таблицу 2). Данные плаценты при сроках не более 35 недель беременности в половине наблюдений имели полностью зрелое ворсинчатое дерево с преобладанием терминальных ворсин (Рисунок 6 а-г). Множественные крупные гиперхромные синцитиальные узлы содержались во всех плацентах 1-й подгруппы (Рисунок 6 д, е). Фиброзные изменения стромы отмечены в 68,8% (11) случаев.

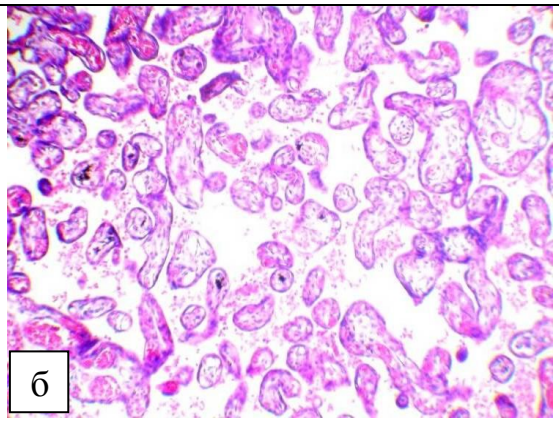
Изменения маточно-плацентарного кровотока

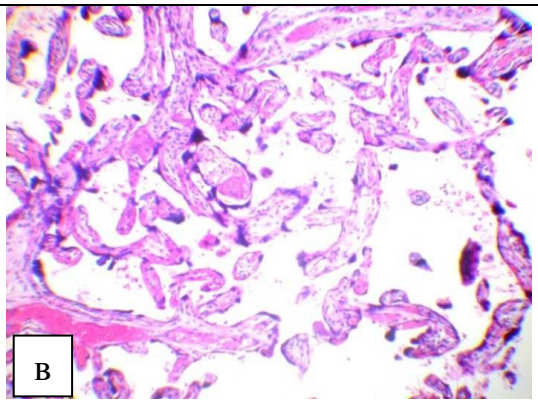
Патология базальной пластины (Рисунок 7 а-г) - тромбозы сосудов, неполноценная гестационная трансформация и острый атероз спиральных артерий, кровоизлияния – характерная морфологическая особенность, имевшаяся в 62,5% плацент (10) 1-й подгруппы. Инфаркты плаценты, инфаркты в сочетании с гематомами разной давности, массивный межворсинчатый фибриноид (Рисунок 7 д-к) также типичны для этой подгруппы. Инфаркты плаценты имели место в 81,3% (13), фибриноид с псевдоинфарктами - в 87,5% (14), межворсинчатые тромбы – в половине наблюдений.

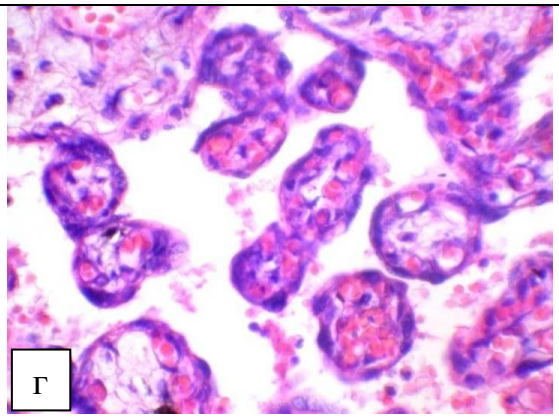
Изменения фетоплацентарного кровотока

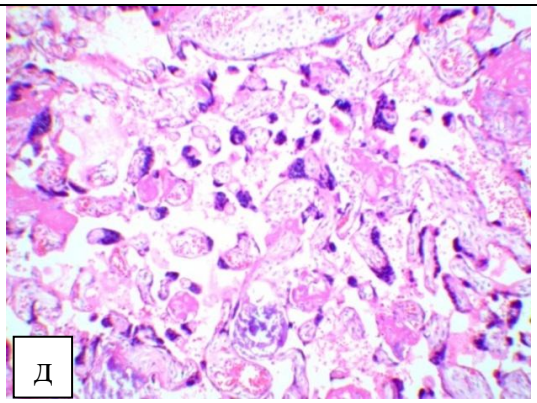
Облитерационная ангиопатия в плацентах 1-й подгруппы антенатально погибших плодов отмечена в два раза реже по сравнению со 2-й подгруппой.











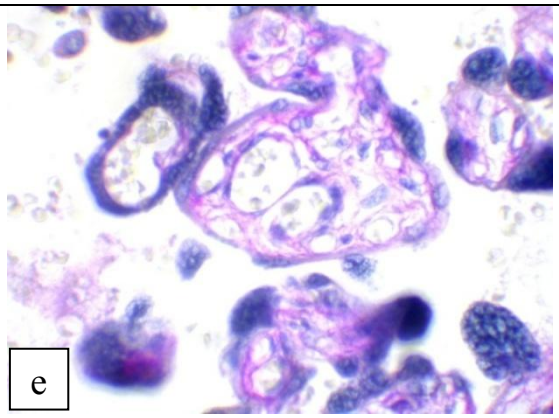


Рис. 6. Преждевременное созревание плацент антенатально погибших плодов 1-й подгруппы: ворсины терминального типа с синцитиокапиллярными мембранами и синцитиальными узлами.
а – диаграмма; б - 25-26 недель беременности. х100; в – 26 недель беременности. х100; г – 32-33 недели беременности. х400;
д, е – множественные синцитиальные узлы. д - х40; е – х600. б, в, г, д – Окраска гематоксилином и эозином. е – PAS-реакция

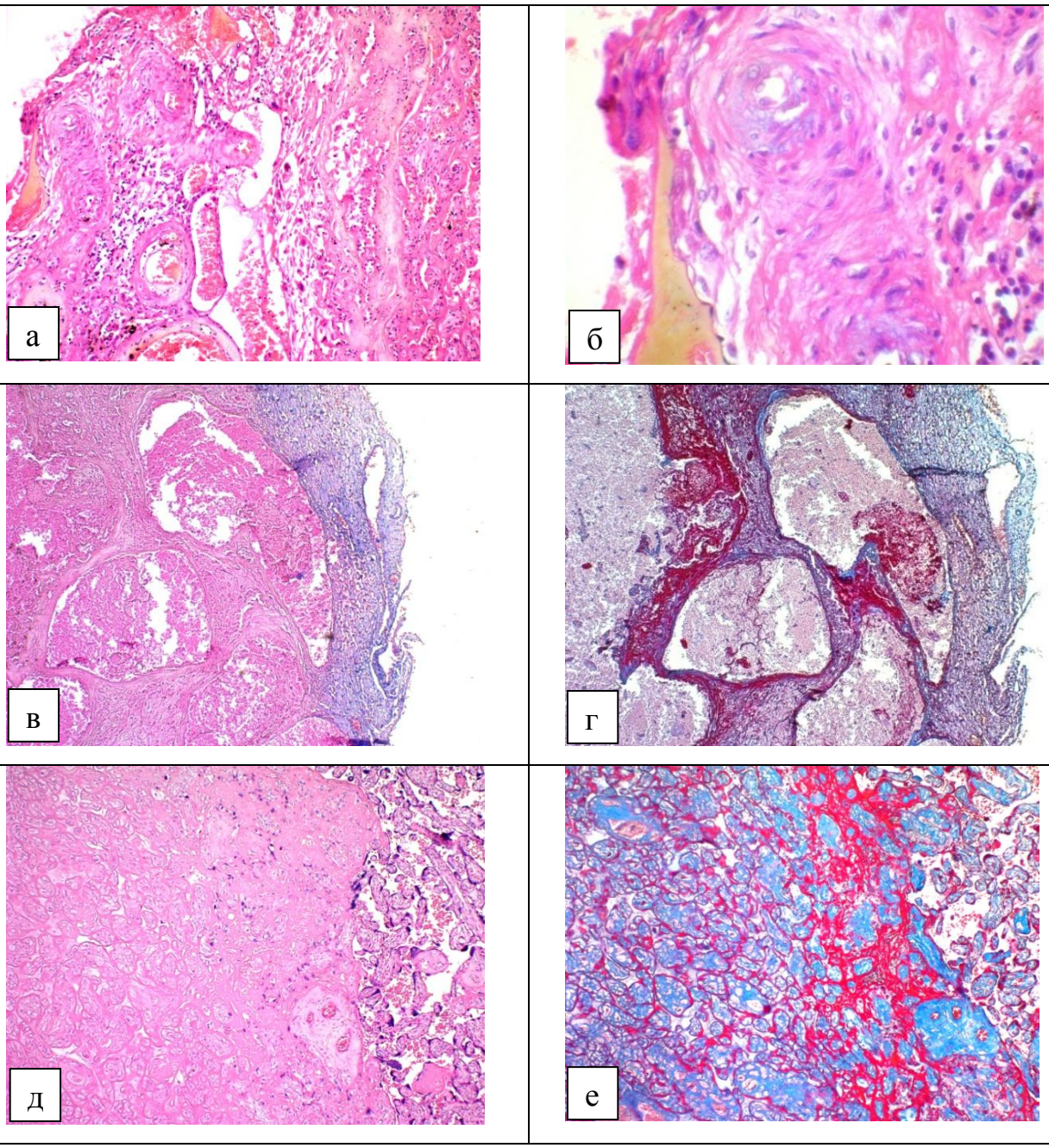
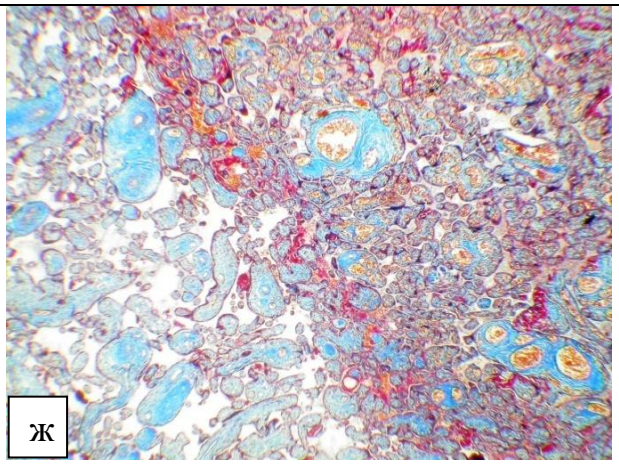
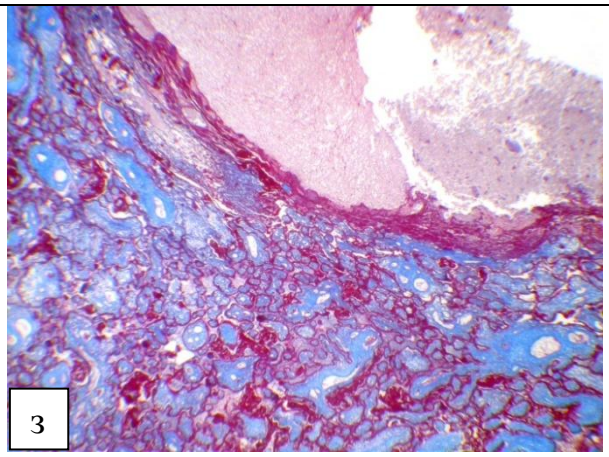
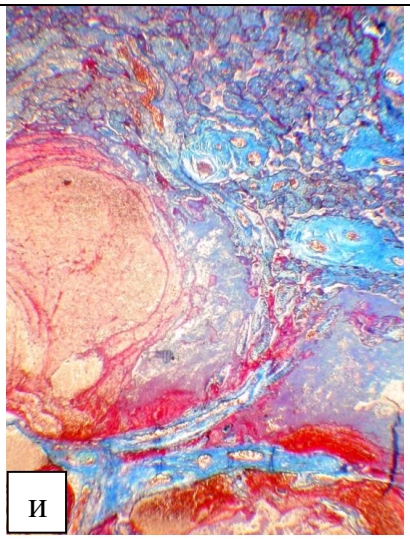


Рис. 7. Изменения маточно-плацентарного кровотока в плацентах антенатально погибших плодов 1-й подгруппы: сосудов базальной пластинки и межворсинчатого пространства.

а, б – отсутствие гестационной трансформации спиральных артерий. х100, х400; в, г – тромбоз сосудов базальной пластинки. х50. д, е – инфаркт и межворсинчатый фибриноид. х50; а, б, в, д - Окраска гематоксилином и эозином; г, е – Окраска MSB







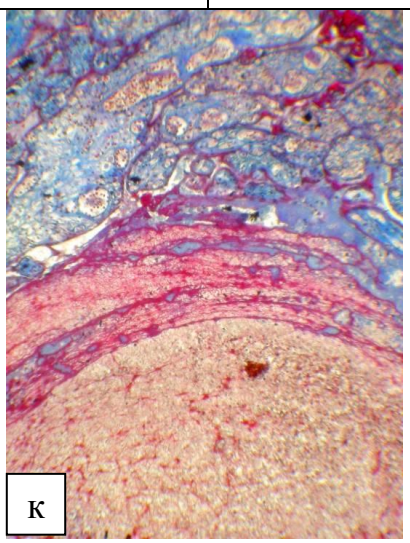


Рис. 7. (продолжение). Инфаркты и межворсинчатый тромбоз в плацентах антенатально погибших плодов 1-й подгруппы.

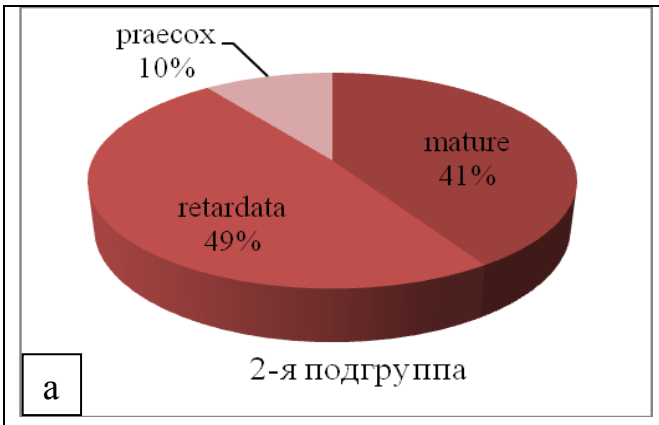
ж, з – инфаркты разной давности. ж – острый инфаркт. х40; з – инфаркт определенной давности в сочетании с межворсинчатым тромбозом. х40; и, к, л – межворсинчатые тромбы разной давности, представленные гемолизированными эритроцитами и фибрином разной зрелости. и - х40; к - х100; л – х200. Окраска MSB

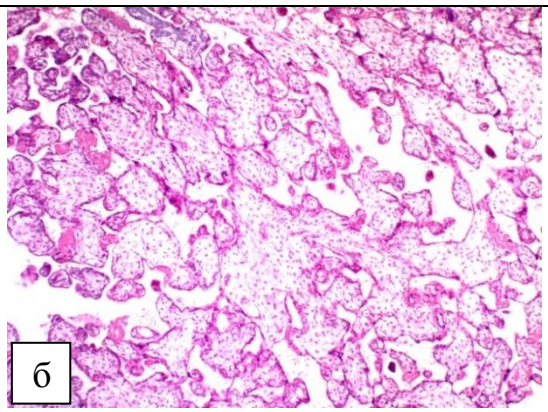
Утолщение стенок стволовых артерий и формирование внутрисосудистых септ наблюдали в плацентах этой подгруппы достоверно реже, значительно реже - тромботическую васкулопатию, очаги эритробластоза обнаружены лишь в одном наблюдении. Гиповаскуляризация ворсин с малым количеством капилляров выявлена в 75% (12).

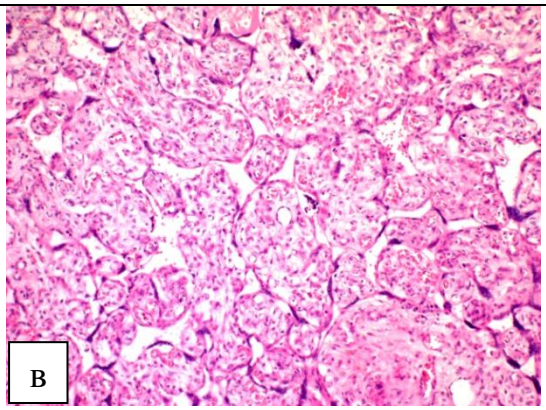
3.1.1.2 Морфологические особенности плаценты 2-й подгруппы антенатально погибших плодов

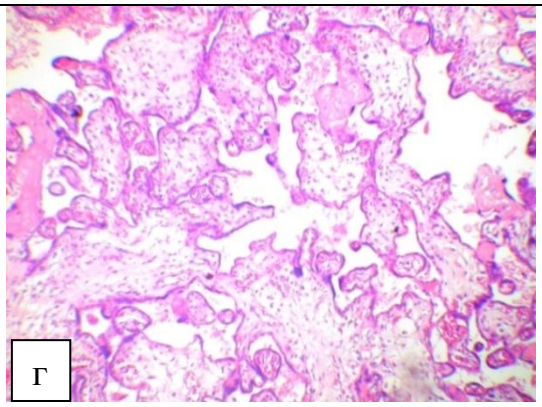
Зрелость ворсин

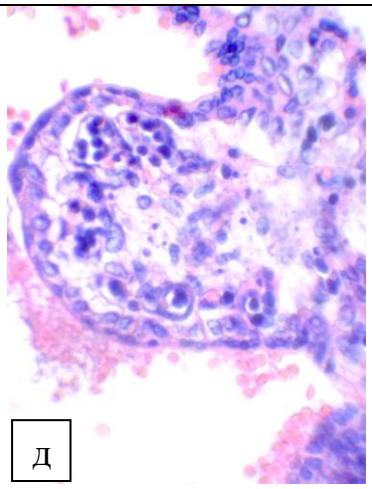
В этой подгруппе достоверно чаще встречались плаценты с задержкой созревания ворсинчатого дерева, незрелые к сроку беременности (см. таблицу 2). Ворсинчатое дерево в 48,7% (19) плацент было представлено преимущественно промежуточными ворсинами, дифференцированными и недифференцированными, небольшими группами ворсин эмбрионального типа, немногочисленными терминальными ворсинами (Рисунок 8 а-г). Плаценты с преждевременным созреванием ворсин, как и множественные крупные гиперхромные синцитиальные узлы, наблюдали соответственно в 10,3% (4) и в 43,6% (17) случаев - достоверно реже, чем в 1-й подгруппе. Очаги эритропоэза (Рисунок 8 д, е, ж) в капиллярах ворсин 59% (23) плацент 2-й подгруппы были представлены отдельными бластными клетками и небольшими их скоплениями, заполнявшими просвет капилляра, клетки имели крупные гиперхромные ядра и узкий ободок цитоплазмы. Очаги эритропоэза в капиллярах ворсин преимущественно были единичными, в отдельных случаях – множественными, выполнявшими все капилляры ворсины. Одной из особенностей плацент 2-й подгруппы является распространенный и выраженный отек стромы ворсин (Рисунок 9 а, б) с раскрытыми стромальными каналами и множеством плацентарных макрофагов, количество которых превышало обычное для незрелых соответственно сроку плацент. Фиброзные изменения стромы ворсин имелись в 71,8% (28) наблюдений.

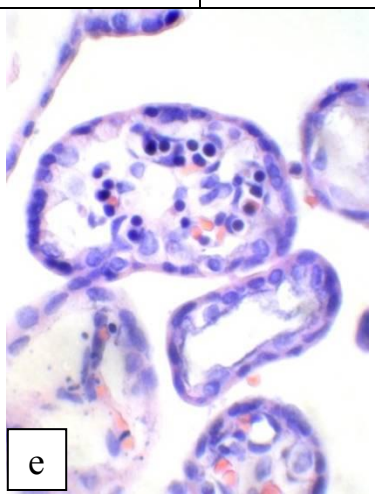












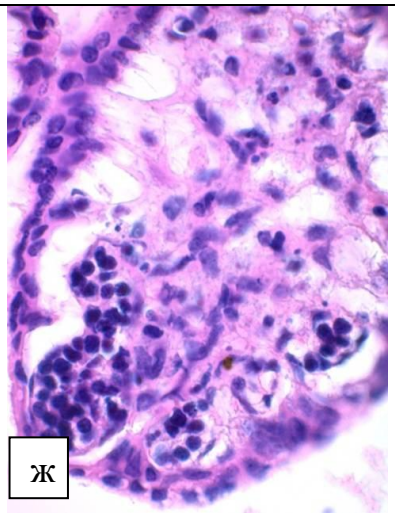


Рис. 8. Незрелость ворсинчатого дерева для срока беременности и очаги экстрамедуллярного кроветворения в плацентах антенатально погибших плодов 2-й подгруппы.

а – диаграмма; б, в, г – преобладание незрелости ворсин (при сроке беременности с 36 недель и более). х50, х100; д, е, ж - очаги эритропоэза в капиллярах. х630. Окраска гематоксилином и эозином

Изменения маточно-плацентарного кровотока

Инфаркты плаценты и массивный фибриноид в межворсинчатом пространстве с формированием псевдоинфарктов встретились соответственно в 35,9% (14) и 41,0% (16) плацент, что в 2 раза реже по сравнению с таковыми в 1-й подгруппе, а межворсинчатые тромбы всего в 7,7% (3).

Изменения фетоплацентарного кровотока

Облитерационная ангиопатия стволовых ворсин (Рисунок 9 в-е) явилась достоверным отличием плацент 2-й подгруппы. Она проявлялась утолщением стенок стволовых артерий за счет гипертрофии миофибробластов мышечного слоя, сужением просвета сосудов, неровным, «зазубренным» контуром эндотелия с расположением продольной оси клеток эндотелия перпендикулярно базальной мембране. Достоверно чаще во 2-й подгруппе плацент отмечались внутрисосудистые септы (Рисунок 10 а-г) в виде тонких тяжей эндотелия, распространяющихся в просвет сосуда, анастомозирующих друг с другом, формирующих пристеночные и внутрисосудистые перемычки различной толщины. Формирование внутрисосудистых септ приводило к перекалибровке сосуда с заменой одного широкого просвета на множество мелких. В составе внутрисосудистых септ содержалась соединительная ткань. Гиповаскуляризация ворсин с малым количеством капилляров выявлена в 46,2% (18) плацент.

Тромботическая васкулопатия (Рисунок 11 а-е) была другой морфологической особенностью плацент 2-й подгруппы. Она проявлялась пристеночными и обтурирующими тромбами разной давности на всех уровнях, от сосудов пуповины и хориальной пластины до капилляров ворсин, а также

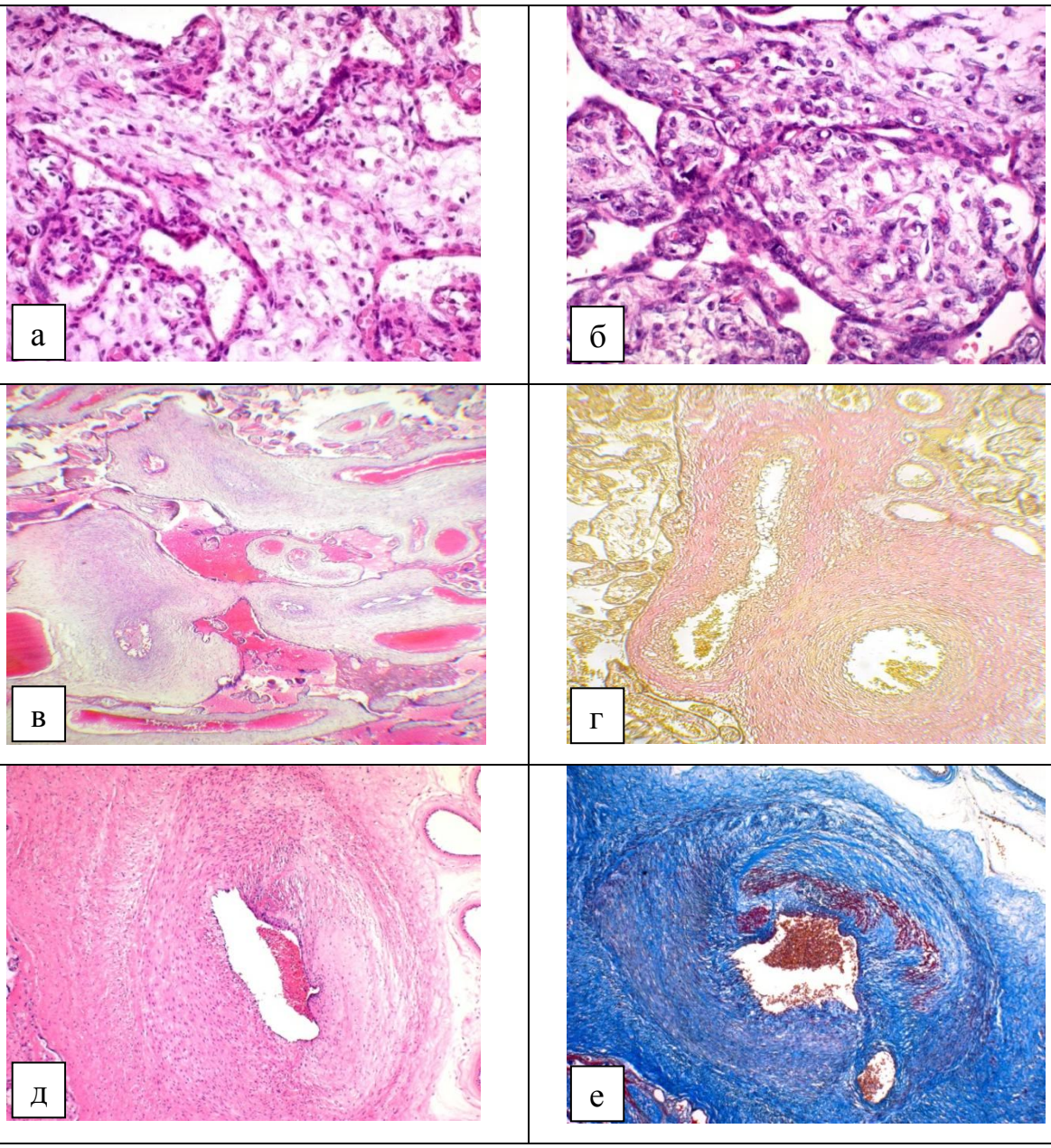


Рис. 9. Отек стромы, макрофаги ворсин и облитерационная ангиопатия в плацентах антенатально погибших плодов 2-й подгруппы.
а, б – отек стромы и многочисленные макрофаги ворсин. х200; в, г, д, е - облитерационная ангиопатия стволовых ворсин и артерий хориальной пластины. х50, 100; а, б, в, д - Окраска гематоксилином и эозином. г – окраска по Ван Гизону. е – Окраска MSB

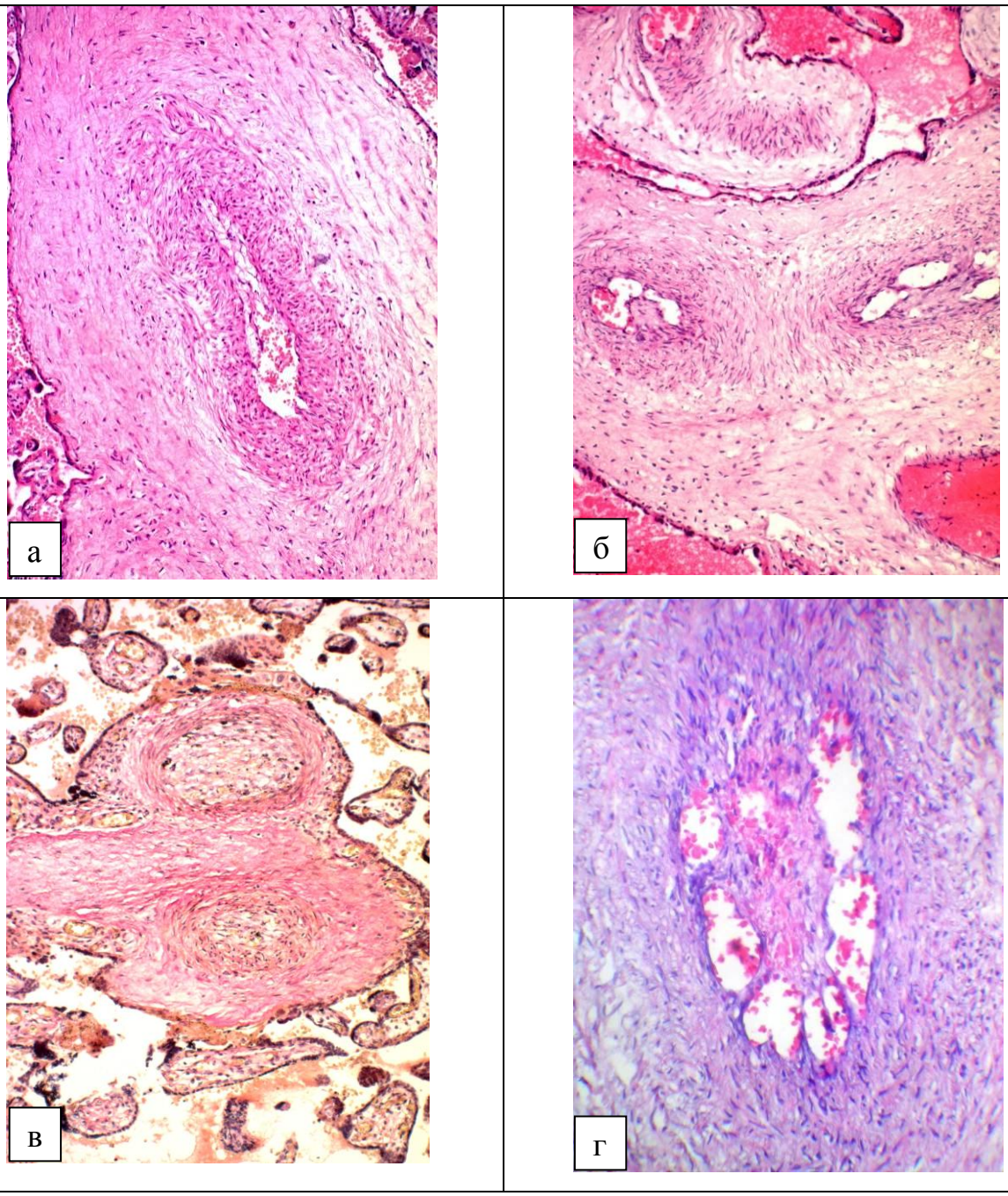


Рис. 10. Внутрисосудистые септы в ворсинах плацент антенатально погибших плодов 2-й подгруппы.

а, б, в, г – внутрисосудистые септы с перекалибровкой сосудов. х100, х200;

а, б, г - Окраска гематоксилином и эозином. в – окраска по Ван Гизону

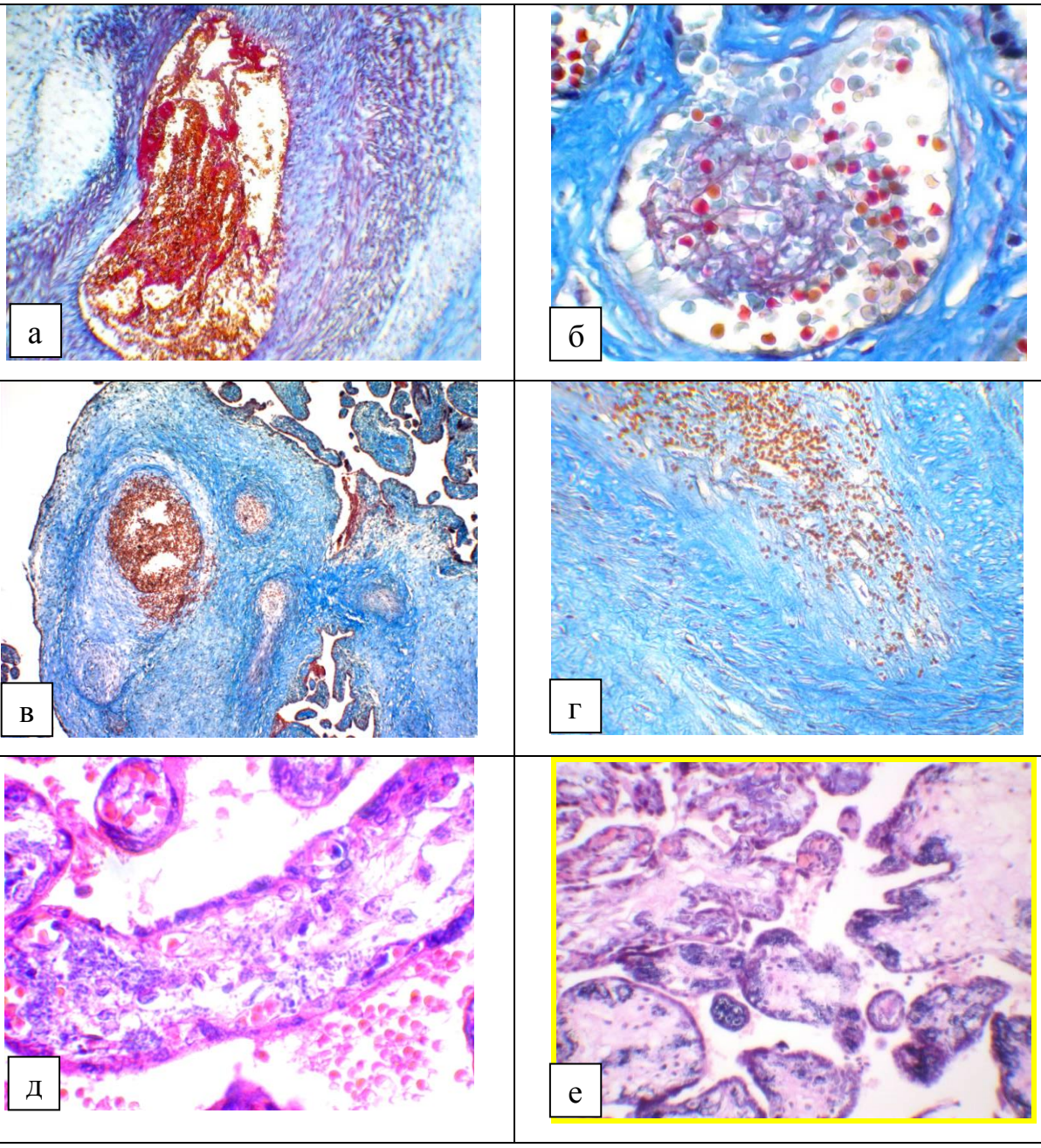


Рис. 11. Плодовая тромботическая васкулопатия в плацентах антенатально погибших плодов 2-й подгруппы.

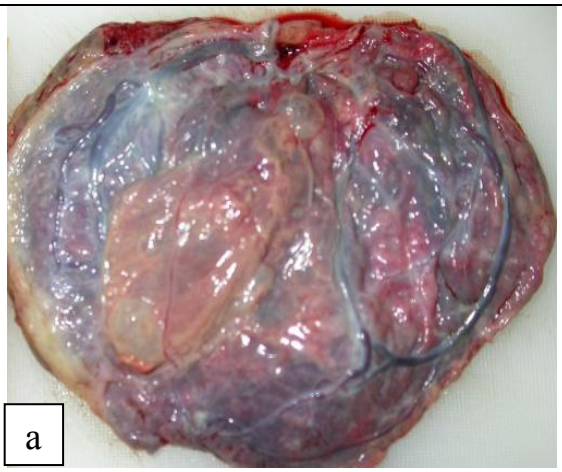
а, б - тромбы разной давности. х100; х600; в, г – геморрагический эндоваскулит. х50; х200; д - кариорексис и пылевидная кальцификация стромы. х630; е – бессосудистые ворсины. х400;

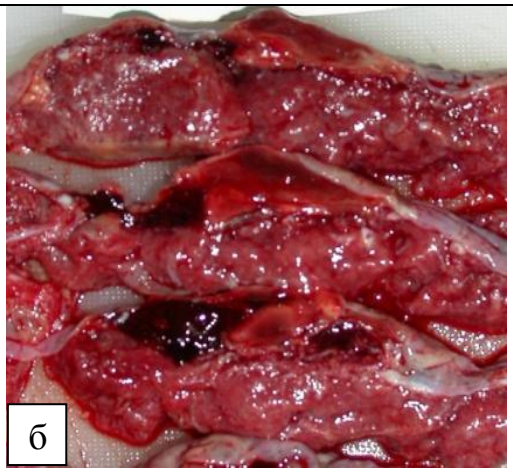
а, б, в, г - Окраска MSB; д, е - Окраска гематоксилином и эозином

такими последствиями тромбоза плодовых сосудов как геморрагический эндоваскулит, стромальный кариорексис, группы бессосудистых ворсин дистальнее тромба.

3.1.1.3 Массивный субхориальный тромбоз с антенатальной смертью плода

МСХТ был диагностирован в 2 плацентах 1-й подгруппы – в сроки 26,5 и 31 неделю и в 1 плаценте 2-й подгруппы в сроке 24 недели беременности. МСХТ имел вид крупных бугристых участков, «выбухающих» на плодовой поверхности (Рисунок 12 а) и был представлен тромботическими массами толщиной 1-4 см темно-красного и желто-красного цвета, слоистого вида с центральной, парацентральной и краевой локализацией, занимающими до 4/5 площади хориальной пластинки, с распространением до базальной пластинки, сдавлением ворсинчатого дерева. В одной из плацент по периферии субхориального тромба обнаружен крупный инфаркт (2 см) (Рисунок 12 б, в, г). Тромботические массы состояли из неизмененных, гемолизированных эритроцитов и фибрина разного возраста, условно подразделенного на «зрелый» (6-24 ч), окрашиваемый по методу MSB в оранжево-красный и красно-фиолетовый цвет, и «старый» (более 24-48 ч), окрашиваемый в фиолетовый цвет с переходом в голубой (Рисунок 13 а, б, в). Хориальная пластинка была с интрамуральными кровоизлияниями (Рисунок 13 г, д), очаговыми и массивными отложениями фибриноида на всю её толщину (Рисунок 13 е, ж).





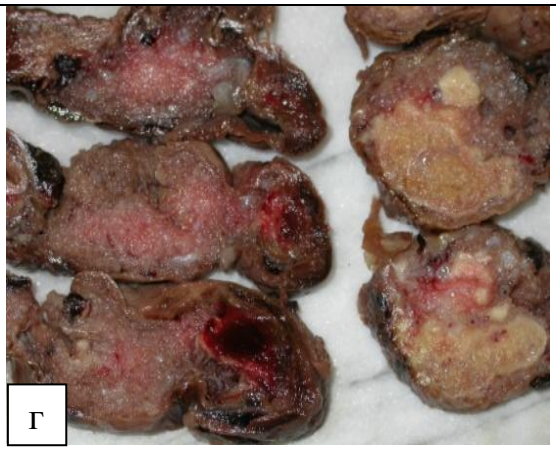


Рис. 12. Массивный субхориальный тромбоз (МСХТ) с антенатальной смертью плода.

а – МСХТ, выбухающий на плодовой поверхности плаценты; б, в, г – тромботические массы МСТ толщиной 1-4см темно-красного и желто-красного цвета, слоистого вида с центральной, краевой, циркулярной локализацией, занимающие 4/5 площади хориальной пластины, с распространением на всю толщу диска, сдавлением ворсинчатого дерева и крупным инфарктом (2см) по периферии субхориального тромбоза

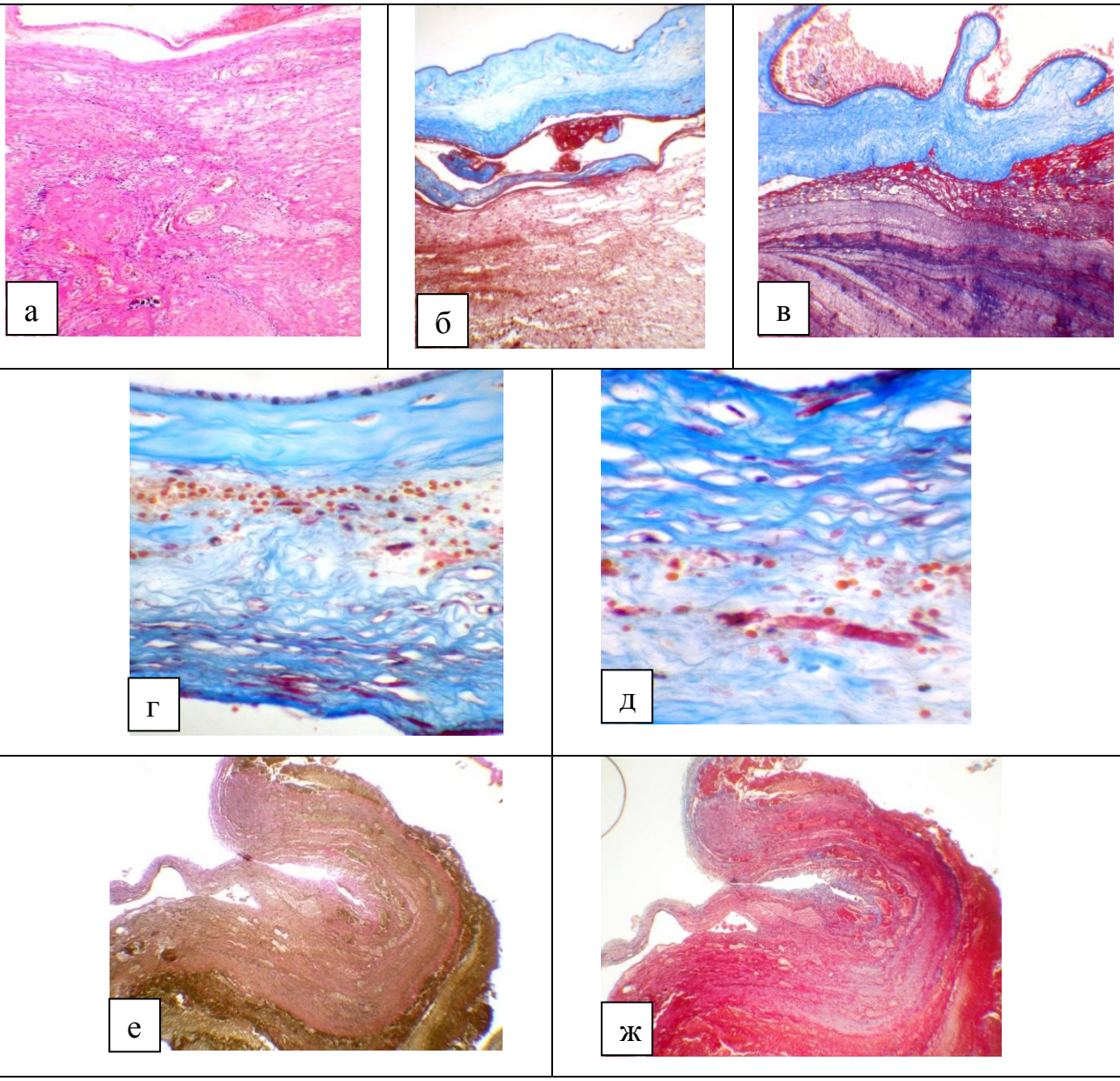


Рис. 13. Структурные особенности МСХТ.

а – субхориальный фибрин. х40; б, в – субхориальный фибрин разного возраста: «зрелый» (6-24 ч) - оранжево-красного, красно-фиолетового цвета и «старый» (более 24-48 ч) - фиолетового цвета с переходом в голубой. х100; г, д - кровоизлияния и очаги фибриноида в толще хориальной пластины. х400, х600; е, ж, – замещение фибриноидом хориальной пластины на всю толщу. а - Окраска гематоксилином и эозином. е - Окраска по Ван Гизону, б, в, г, д, ж - Окраска MSB

3.1.2. Масса плаценты и функциональная оценка структурных изменений в системе мать-плацента-плод при антенатальной смерти плода

3.1.2.1. Перцентильные показатели массы плацент жительниц Московской области

Перцентильные показатели массы плаценты мы разрабатывали на основе совокупности всех 2208 исследованных плацент. На 30-41 неделях беременности исследованы 2148 плацент, на каждую неделю беременности приходилось не менее 7. В диапазоне сроков 30-41 неделя полученные нами перцентильные показатели основаны на достаточном количестве измерений. Для сроков менее 30 недель имеются лишь одиночные измерения, тем не менее, согласующиеся с продолжением кривых.

Для каждого недельного интервала была использована стандартная процедура построения скользящего норматива [33]. Например, для интервала «38 недель» (от 37.5 до 38.5) строили функцию распределения массы плацент: по оси абсцисс располагали значения массы плацент в граммах, а по оси ординат процентную долю всех плацент интервала «38 недель», массы которых меньше значения абсциссы (Рисунок 14).

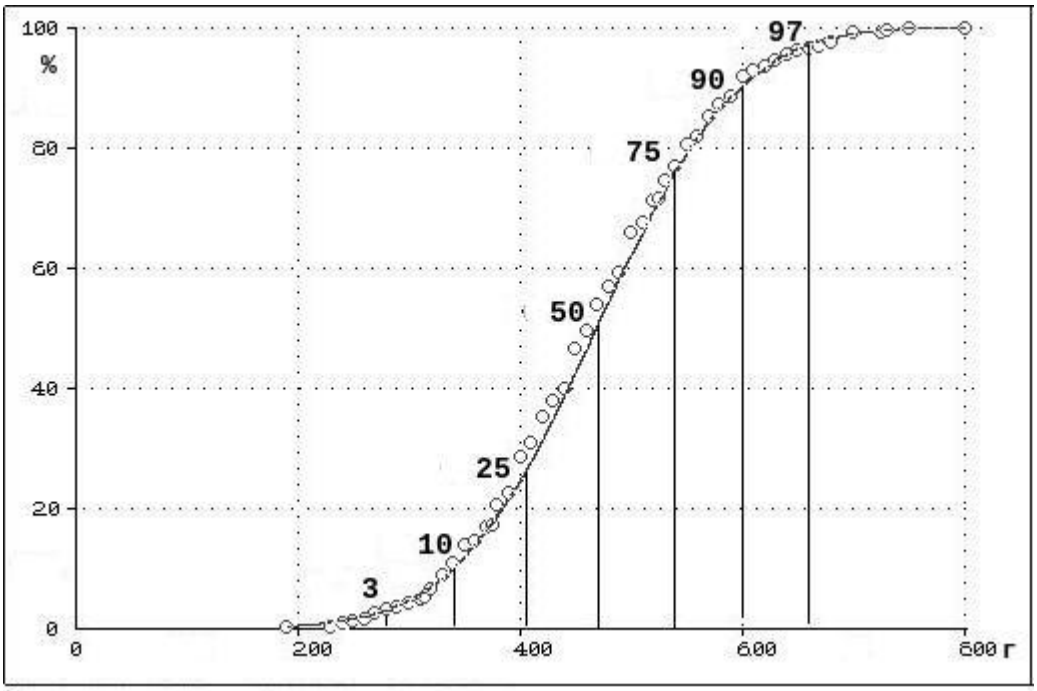


Рис. 14. Распределение массы плацент для интервала сроков 37.5-38.5 недель.

На графике функции распределения (кружочки) проводили сглаживающую кривую (линия на рисунке). Она служила моделью функции распределения для дальнейших расчетов. Стандартные квантильные точки распределения (0.03, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 0.90, 0.97) размещали во временном справочнике компьютерной программы. После аналогичной обработки данных для всех интервалов получали справочник квантильных точек для всех значений каждой недели беременности. Через точки одного уровня (например, 0.25) на графике «срок беременности – масса» проводили плавную кривую, которую назвали «линия уровня 0.25 или 25-й перцентильный уровень (П)». Аналогично строили линии для всех остальных уровней (Рисунок 15). Средние показатели массы плаценты ранее использовавшихся методических рекомендаций [42] показаны на графике большими черными точками.

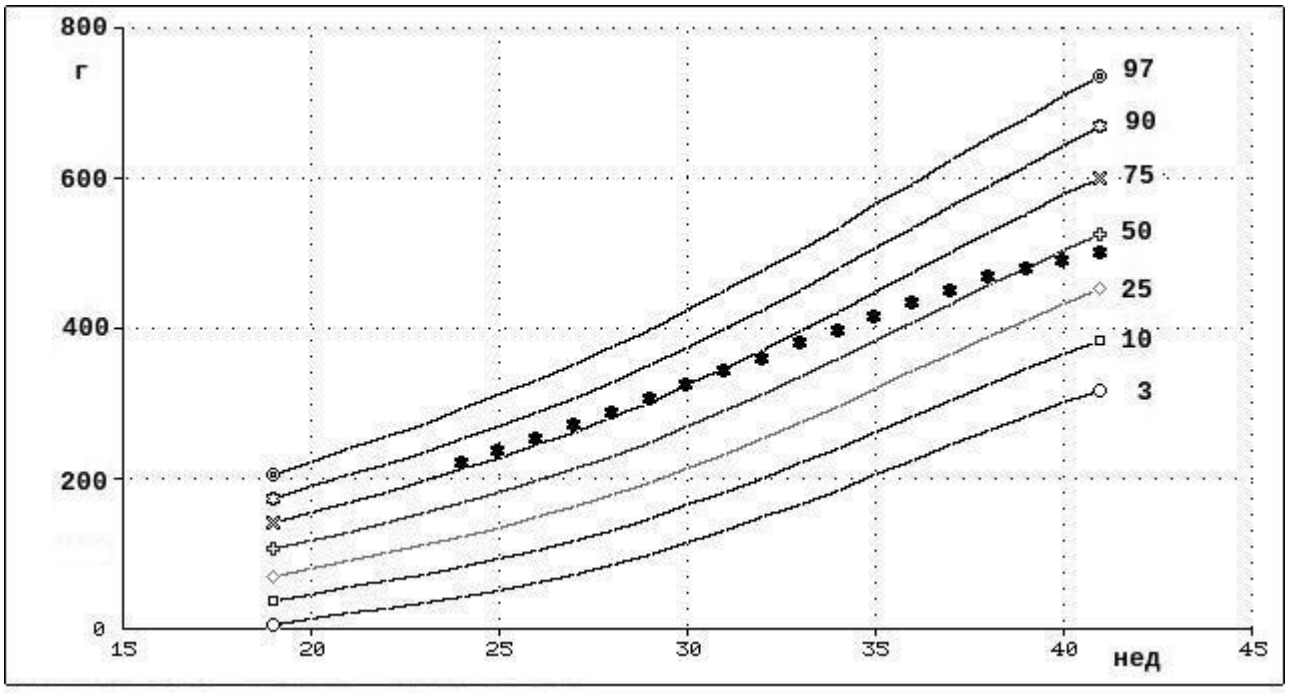


Рис. 15. Линии уровней перцентильных показателей массы плаценты (П).

Разработанные перцентильные показатели массы плаценты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Численные значения основных перцентильных уровней (П) массы плаценты (г) у жительниц Московской области

Срок бер-ти, недели	Перцентильный уровень массы плаценты (г)						
	3П	10П	25П	50П	75П	90П	97П
28	84,3	130	177	229	281	327	374
29	98.2	146	194	248	301	350	397
30	113	163	212	268	323	373	423
31	130	180	232	289	346	398	449
32	147	199	253	311	370	424	476
33	165	219	274	335	395	450	504
34	184	240	296	359	421	478	533
35	204	261	319	383	447	505	563
36	224	282	342	408	474	533	592
37	243	303	365	432	500	561	622
38	263	324	387	457	526	589	651
39	281	345	409	480	552	616	680
40	300	364	430	503	577	642	708
41	317	383	451	525	600	668	734

Эмпирическая модель процесса построена на основе анализа эталонной популяции (популяция жительниц Московской области, родоразрешенных в ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2006-2008 гг.) и исследования степени соответствия ей других популяций (основная группа и группы сравнения).

3.1.2.2. Перцентильные показатели массы плаценты и функциональная оценка структурных изменений в системе мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии

Перцентильная оценка массы плаценты антенатально погибших плодов выявила, во-первых, снижение ее ниже коридора средних значений 25-75П, во-вторых, более низкую массу плацент 1-й подгруппы – 14,6П по сравнению со 2-й подгруппой – 21,9П (см. таблицу 5).

Таблица 5

Масса плаценты антенатально погибших плодов

Показатель	Подруппа	
	1-я (n=16)	2-я (n=39)
Масса плаценты, г	Me=240 q1=172,5 q2=355	Me=300 q1=220 q2=400
Масса плаценты, П	Me=14,6 q1=5,35 q2=42,1	Me=21,9 q1=7,4 q2=45,1

Me – медиана, q1-q2 – нижний и верхний квартили

На основании макроскопического и гистологического исследования были сформулированы диагнозы по плаценте:

- с учетом преждевременного созревания ворсинчатого дерева, патологии сосудов базальной пластинки и изменений межворсинчатого пространства, массивности очаговых изменений, низкой массы диска – хроническая дисфункция плаценты, типичная для 1-ой подгруппы антенатальных потерь;
- с учетом незрелости, отека ворсин, многочисленных плацентарных макрофагов и очагов эритробластоза – не исключали сахарный диабет матери, иммунный конфликт матери и плода, предполагая их в качестве основных патогенетических факторов антенатальных потерь 2-й подгруппы.

3.1.3. Морфологические изменения плода

Масса и рост плода

Перцентильная оценка соматометрических показателей выявила, что масса плодов находится в коридоре ниже средних значений, притом в 1-й подгруппе она резко понижена, соответствует 4П, во 2-й – достоверно выше, соответствует 12П (см. таблицу 6). Рост плодов обеих подгрупп соответствовал коридору средних значений, причем во 2-й был в 1,5 раза больше (69П) по сравнению с 1-й (40П). Плоды 2-ой подгруппы отличались гепатомегалией, тенденцией к увеличению массы селезенки, легких, сердца (по сравнению с плодами 1-й подгруппы). Достоверных гендерных отличий 1-й и 2-й подгрупп не выявлено.

Таблица 6

Соматометрические и органометрические показатели антенатально погибших плодов

Показатели	Подгруппа	
	1-я (n=16)	2-я (n=39)
Масса плода, г	Me=1685 q1=1115 q2=2105	Me=2490 q1=1645 q2=2935
Масса плода, П	Me=4.2 q1=0 q2=32.75	Me=12* q1=2.05 q2=80.05
Рост плода, см	Me=42.5 q1=37 q2=48	Me=49 q1=44 q2=50.5
Рост плода, П	Me=40.8 q1=6.15 q2=85.5	Me=69.3 q1=29.6 q2=95.25
Головной мозг, г	Me=230 q1=150 q2=282,5	Me=270 q1=200 q2=360
Сердце, г	Me=12 q1=10 q2=28,5	Me=20 q1=10 q2=25
Легкие, г	Me=26 q1=15 q2=50	Me=50 q1=35 q2=65
Печень, г	Me=47 q1=30 q2=90	Me=110 q1=52,5 q2=150
Почки, г	Me=18 q1=12 q2=25	Me=20 q1=10 q2=25,5
Надпочечники, г	Me=8 q1=5 q2=10	Me=10 q1=5 q2=14

Селезенка, г	Me=5,5 q1=5 q2=10	Me=10 q1=5 q2=10
Тимус, г	Me=10 q1=5 q2=10,5	Me=10 q1=5 q2=15
Толщина миокарда правого желудочка, см	Me=0,3 q1=0,2 q2=0,3	Me=0,3 q1=0,2 q2=0,3
Толщина миокарда левого желудочка, см	Me=0,4 q1=0,3 q2=0,4	Me=0,3 q1=0,3 q2=0,4

Me – медиана, q1-q2 – нижний и верхний квартили;
* критерий Вилкоксона-Манна-Уитни $p<0,05$

Причины антенатальной гибели плода

Основной нозологией при внутриутробной смерти плода была антенатальная гипоксия (код P20.0 по МКБ-10). Во 2-й подгруппе антенатальная гипоксия в каждом пятом случае не имела убедительных причин - либо их не было выявлено, либо полученной информации при исследовании плода и плаценты и клинико-анатомическом анализе было недостаточно ни на основании морфологических данных, ни по клинической акушерской симптоматике.

Диабетическая фетопатия (код P70.1 по МКБ-10) была значимым основным заболеванием и одним из конкурирующих или сочетанных заболеваний у 2 плодов 1-й подгруппы и 9 плодов 2-й подгруппы, притом в последней у каждого четвертого плода с комплексом макроскопических признаков: кушингоидным типом телосложения с лунообразным лицом и короткой шеей, обильной подкожно-жировой, забрюшинной, медиастинальной жировой клетчаткой.

Среди основных причин смерти плода, сочетанных и комбинированных, в обеих подгруппах преобладала дисфункция фетоплацентарного комплекса (P02.2 по МКБ-10). В 1-й подгруппе дисфункция плаценты была обусловлена тяжелой преэклампсией в 37,5%, а также преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (P02.1 по МКБ-10). Патология пуповины явилась основной причиной антенатальной смерти 3 плодов во 2-й подгруппе: истинный узел с тромбозом сосудов в 23 недели беременности и со странгуляцией пуповины в 39-40 недель беременности, тугое шейное обвитие в 39 недель. Острая восходящая амниотическая инфекция как сочетанный фактор танатогенеза

отмечена у 3 плодов 2-й подгруппы: с фуникулитом, осложненным тромбозом сосудов пуповины (1), в сочетании с виллитом (2) и антенатальной гибелью в 31, 33-34 и 39 недель беременности. Маркеры вирусных инфекций были выявлены в 10 из 19 обследованных случаев антенатальной гибели плода с поиском герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной инфекции: в 9 из них были получены положительные результаты в единичном локусе с одним из маркеров, при этом в 2 случах имелись признаки очагового виллита, а в 7 таковые отсутствовали, как и инфекционная фетопатия. Лишь в одном наблюдении (в 1-й подгруппе) мы получили клинико-морфологические соответствия: маркеры герпетической инфекции 2-го типа имелись во всех образцах тканей плода и умершей родильницы, в плаценте - диффузный некротический виллит. Однако признаки инфекционной фетопатии отсутствовали, смерть плода последовала от антенатальной гипоксии вследствие плацентарной дисфункции, обусловленной гипоплазией и массивными некрозами плаценты. Положительные результаты бактериологического исследования мы получили в 10 из 15 обследованных антенатальных потерь с ростом условно патогенных Enterobacter aerogenosa, St.epidermalis или E.coli в одной из порций посевов из брюшной, плевральной полостей, полости черепа, при этом морфологические признаки острой восходящей амниотической инфекции были выявлены в одном наблюдении без инфекционной фетопатии.

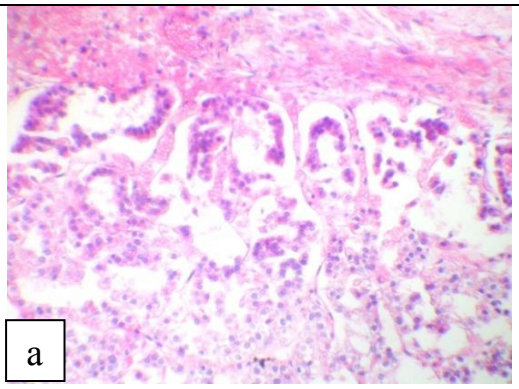
Несмотря на отсутствие разницы во времени нахождения мертвого плода в матке от наступления антенатальной смерти до мертворождения между 1-й и 2-й подгруппами (Me=24 часа), в последней отмечены статистически значимые выраженные и распространенные посмертные изменения: мацерация кожных покровов (у 69,2%), субтотальные и тотальные аутолитические изменения внутренних органов (у 69,2%), геморрагическая жидкость в плевральных и брюшной полостях (у 76,9%). В 1-й подгруппе аналогичные изменения обнаружены соответственно у 56,3%, 50% и 43,7% плодов.

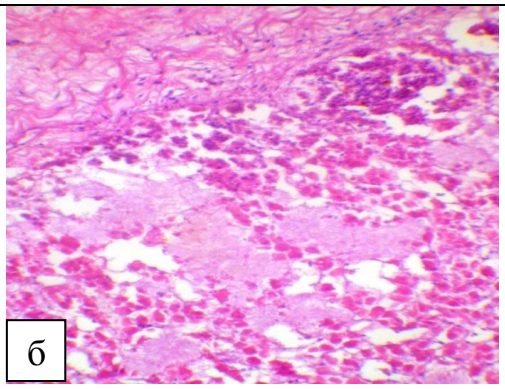
Морфологические изменения органов плода

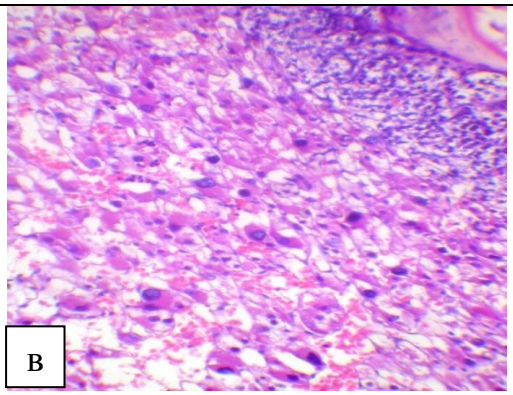
Антенатальная гипоксия проявлялась признаками шока - жидким состоянием крови в полостях сердца и крупных сосудов, крупноочаговыми кровоизлияниями в серозных оболочках, шунтированием крови с депонированием в микроциркуляторном русле внутренних органов и головного мозга. В единичном наблюдении в сроке 39 недель беременности были обнаружены кровоизлияния в надпочечники типа гематом, кровоизлияние под капсулу правой доли печени с разрывом капсулы и кровоизлиянием в брюшную полость. Внутрижелудочковое кровоизлияние в сроке 26 недель беременности наблюдали у одного плода. На фоне распространенных дистрофических и преобладавших аутолитических изменений внутренних органов в надпочечниках плодов выявлялись псевдофолликулярная, кистозная трансформация дефинитивной коры в III триместре у недоношенных (Рисунок 16 а, б), очаговая цитомегалическая трансформация клеток плодовой зоны коры в сроке 25-26 недель беременности (рис. 16 в, г), очаговая гиперплазия дефинитивной коры (Рисунок 16 д). В тимусе отмечены изменения типа «звездного неба» (Рисунок 16 е). В поджелудочной железе выявлена гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса (Рисунок 16 ж, з). Множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения имелись в печени (Рисунок 16 л), внутрисосудистые и стромальные очаги эритопоэза были отмечены в сосудах и строме других органов – в миокарде, надпочечниках (Рисунок 16 и, к, л).

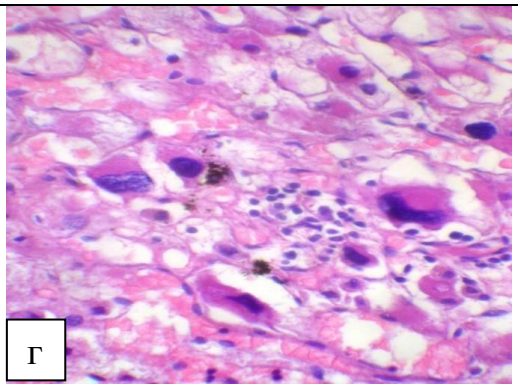
Сравнительный анализ морфологических изменений внутренних органов подгрупп плодов выявил определенные особенности, заключающиеся в гестационной незрелости тканей плодов 2-й подгруппы. Признаки тканевой незрелости отмечены в надпочечниках доношенных плодов (Рисунок 17): во 2-й подгруппе отсутствовала зональная дифференцировка дефинитивной коры - она была неравномерно истончена, с псевдофолликулярной, кистозной трансформацией, толщина фетальной коры в несколько раз превышала толщину дефинитивной коры (против гестационной нормы для доношенных сроков

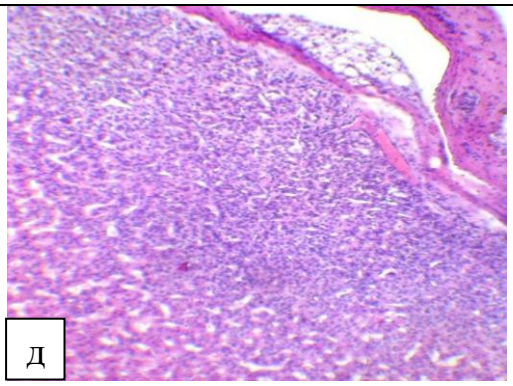
беременности - фетальная кора не более чем в 2 раза толще дефинитивной) (Рисунок 17 в-е), при этом в 1-й подгруппе соответственно гестационному возрасту имелись сформированные клубочковая и пучковая зоны дефинитивной коры (Рисунок 17 а, б). У доношенных плодов 2-й подгруппы в сравнении 1-й были выражены и дисциркуляторные изменения - преобладал диффузный отек стромы надпочечников, печени, миокарда, селезенки, тимуса, поджелудочной железы, почек, отмечены тяжелые дистрофические изменения гепатоцитов и нефроцитов проксимальных канальцев с баллонной дистрофией (Рисунки 17-23). На фоне отека отмечались несформированный балочный рисунок строения печени с расширенными синусоидными капиллярами, увеличением расстояния между центральными венами и портальными трактами, персистировали множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения (Рисунок 18 в-е). В сердце имелись участки дезорганизации миокарда с нарушением параллельного расположения кардиомиоцитов, наличием отдельных пересекающихся волокон и их фрагментацией, что может свидетельствовать как о тяжелых гипоксических повреждениях, так и о незрелости миокарда со структурными особенностями, соответствующими концу II триместра беременности (Рисунок 19 в-е). В селезенке определялись признаки незрелости белой пульпы в виде нечетких границ лимфоидных узелков (Рисунок 20 в-е). В тимусе плодов 2-й подгруппы признаки незрелости органа проявлялись отсутствием дифференцировки коркового и мозгового вещества, нечеткой их границей, пониженной клеточностью коркового вещества, малым количеством телец Гассаля в мозговом веществе (Рисунок 21 в-е). В поджелудочной железе имелись участки обильной фиброзной междольковой стромы, очаги эритропоэза, на фоне отека местами был смазан дольчатый рисунок строения, отмечена гиперплазия и гипертрофия островков Лангерганса, отдельные из них имели нечеткие границы (Рисунок 22 в-е). В почках на фоне отека стромы полости капсул клубочков были расширены, сами клубочки – сдавлены, деформированы, фрагментированы (Рисунок 23 в-е).











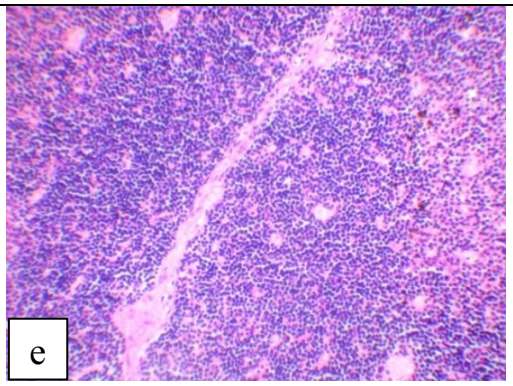


Рис. 16. Морфологические изменения органов антенатально погибших плодов.

а, б – псевдофолликулярная трансформация дефинитивной коры надпочечников. а – х100; б – х200; в, г – цитомегалическая трансформация клеток фетальной коры надпочечников. х200; х400; д – очаговая гиперплазия дефинитивной коры надпочечников. х100; е - изменения тимуса типа «звездного неба». х200. Окраска гематоксилином и эозином

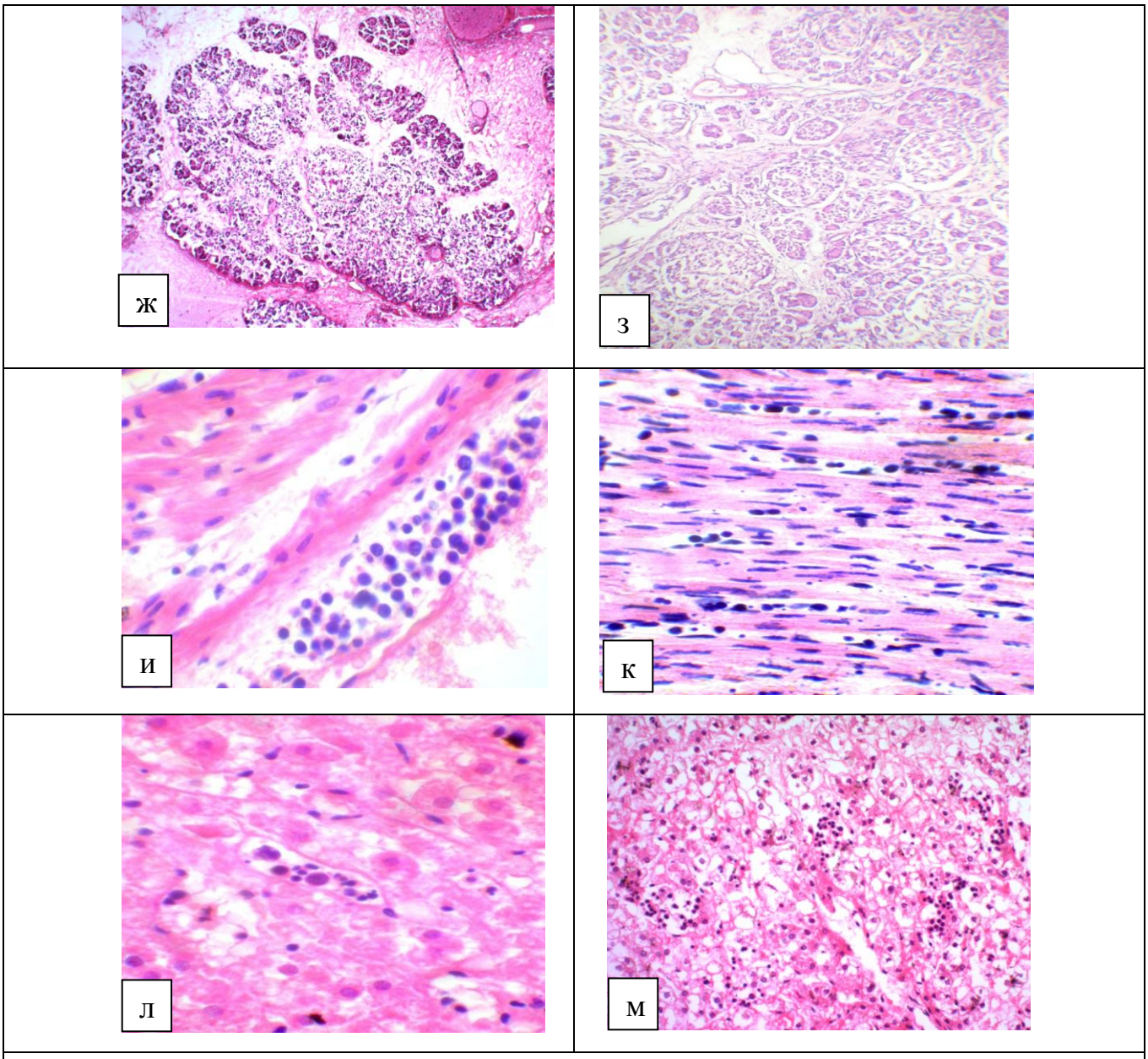
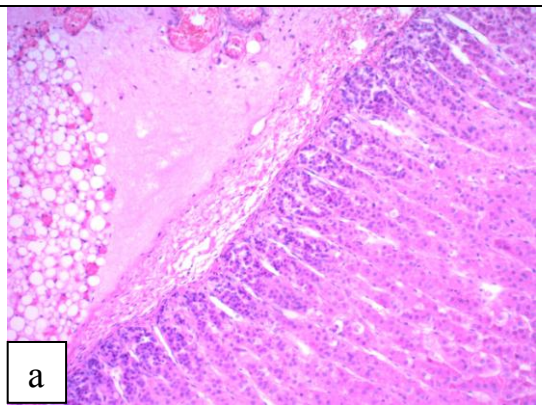
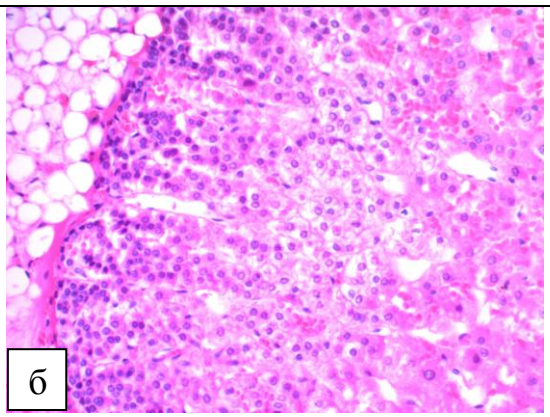
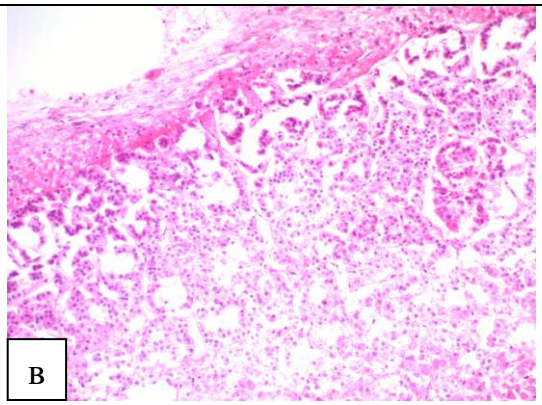


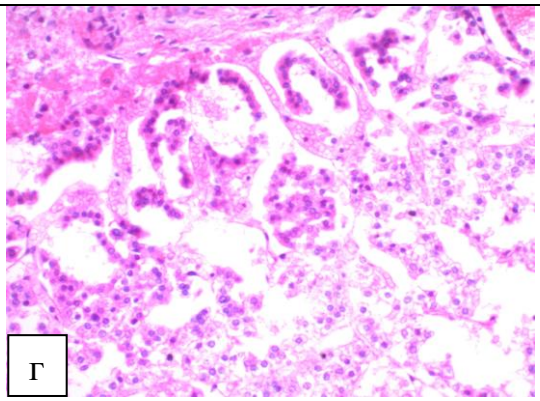
Рис. 16. (продолжение). Морфологические изменения органов антенатально погибших плодов.

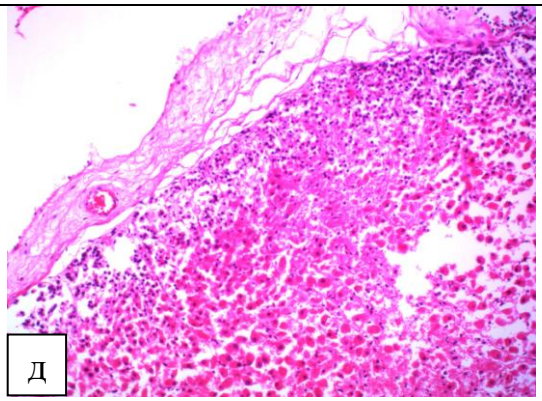
ж, з – гиперплазия и гипертрофия островков Лангерганса поджелудочной железы. х50; х200; и, к – очаги экстрамедуллярного эритропоэза в капиллярах и строме миокарда. х600; л – очаги экстрамедуллярного эритропоэза в капиллярах и строме фетальной коры надпочечников. х600; м - очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени. х200. Окраска гематоксилином и эозином











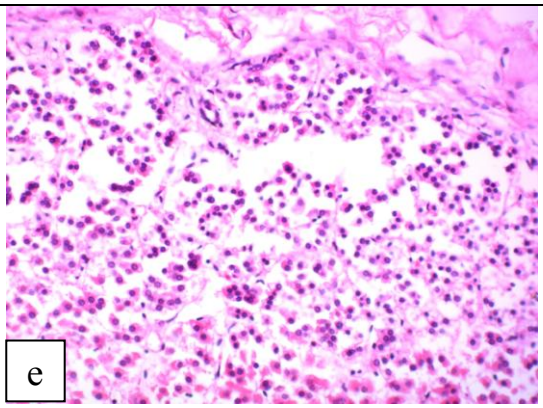


Рис. 17. Морфологические особенности надпочечников антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

а, б – 1-я подгруппа, 37 недель: соответственно сроку определяются клубочковая и пучковая зоны дефинитивной коры. х100, х200;

в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: дефинитивная кора тонкая, с псевдофолликулярной трансформацией, не дифференцирована на зоны. х100, х200. Окраска гематоксилином и эозином

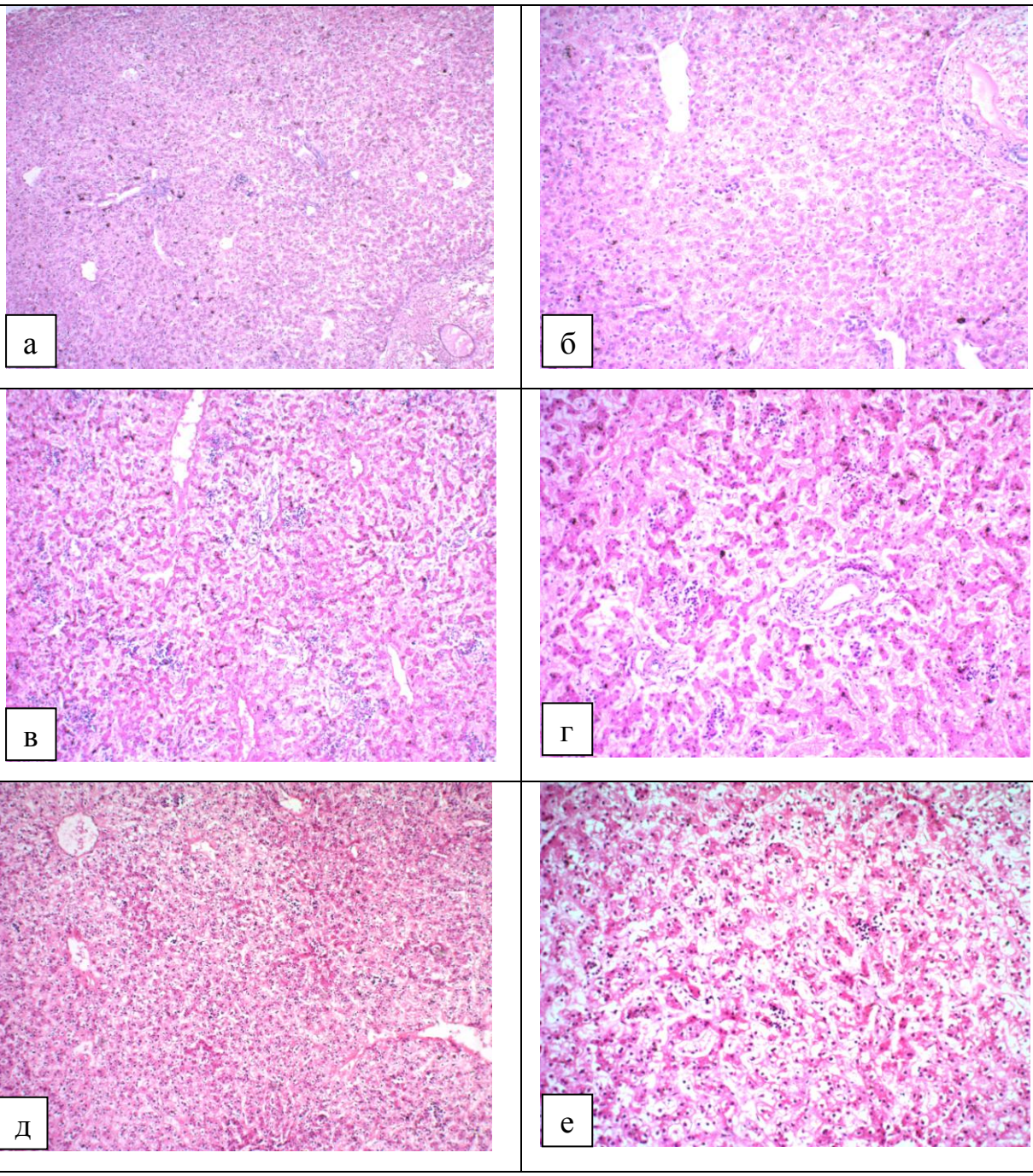


Рис. 18. Морфологические особенности печени антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

а, б – 1-я подгруппа, 37 недель: дольки сформированы, отдельные мелкие очаги экстрамедуллярного кроветворения. х50, х100;

в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: дискомплексация балочного строения с расширенными синусоидными капиллярами, множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения. х50, х100. Окраска гематоксилином и эозином

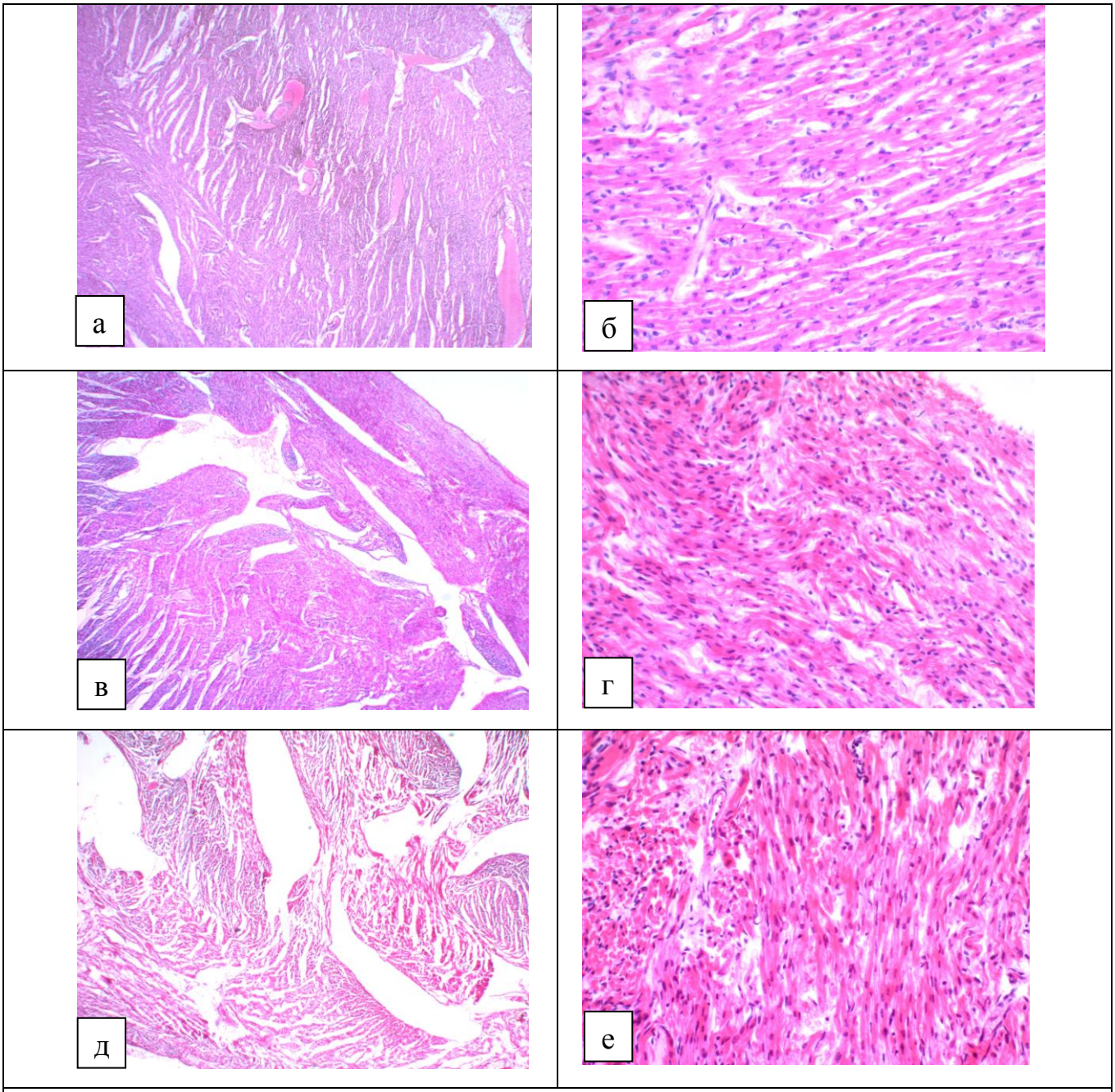


Рис. 19. Морфологические особенности миокарда антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

а, б – 1-я подгруппа, 37 недель. х25, х200;

в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: в сравнении с 1-й подгруппой выражен отек стромы, дезорганизация параллельного расположения волокон с пересекающимися и сегментированными кардиомиоцитами. х25, х200. Окраска гематоксилином и эозином

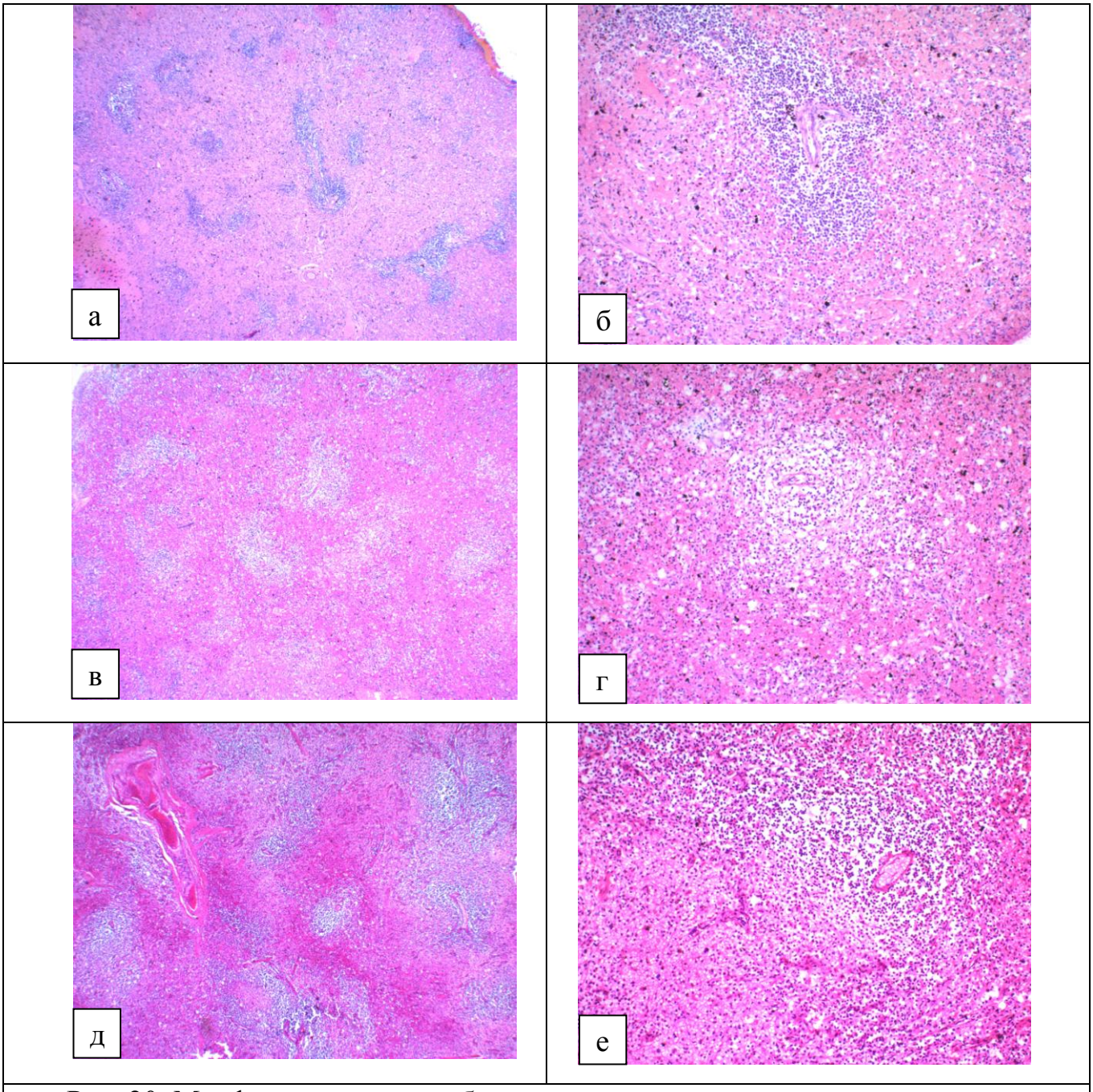
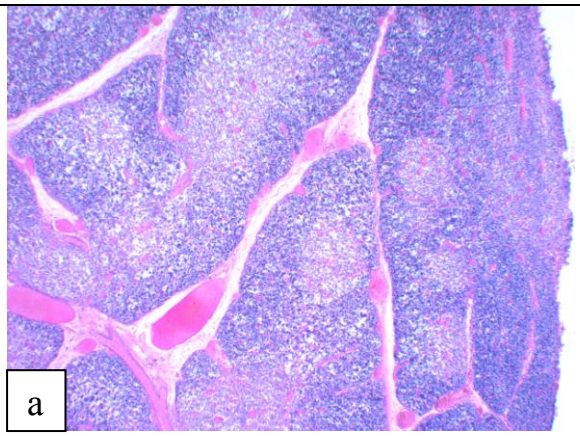
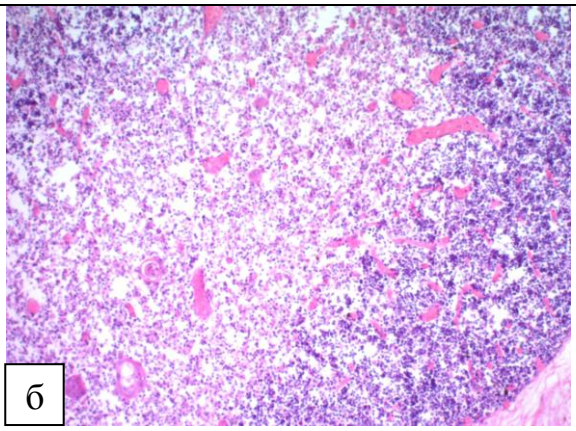


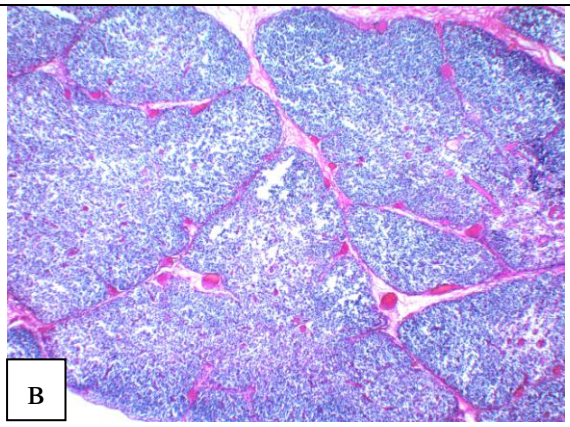
Рис. 20. Морфологические особенности селезенки антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

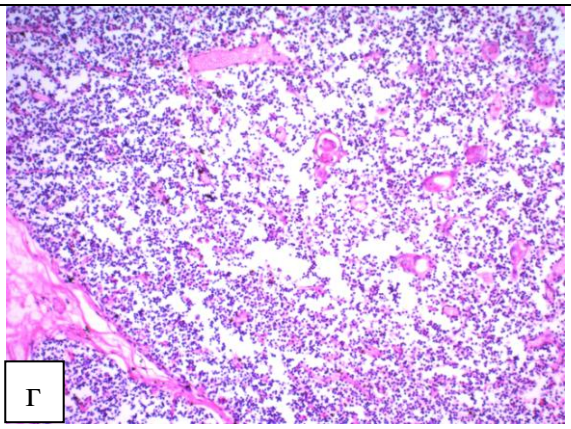
а, б – 1-я подгруппа, 37 недель: четкие границы лимфоидных узелков. х25, х100;

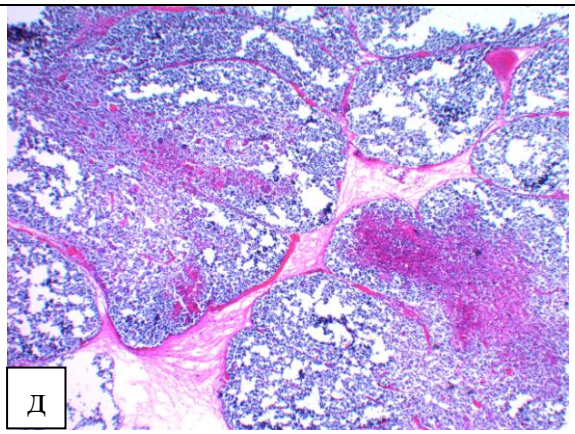
в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: незрелая белая пульпа – нечеткие границы лимфоидных узелков. х25, х100. Окраска гематоксилином и эозином











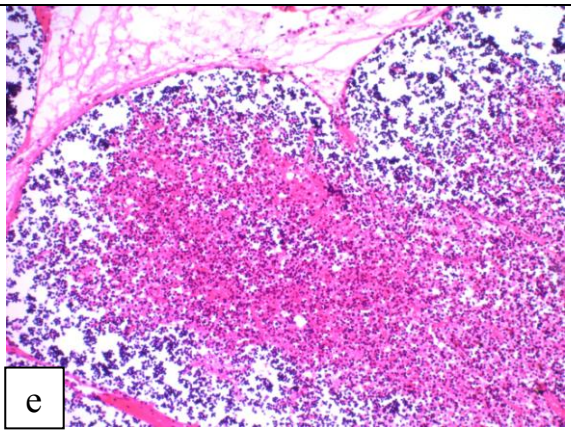


Рис. 21. Морфологические особенности тимуса антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

а, б – 1-я подгруппа, 37 недель: корковое и мозговое вещество сформировано, корковое вещество клеточное. х25, х100;

в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: нарушена дифференцировка - граница коркового и мозгового вещества нечеткая. х25, х100. Окраска гематоксилином и эозином

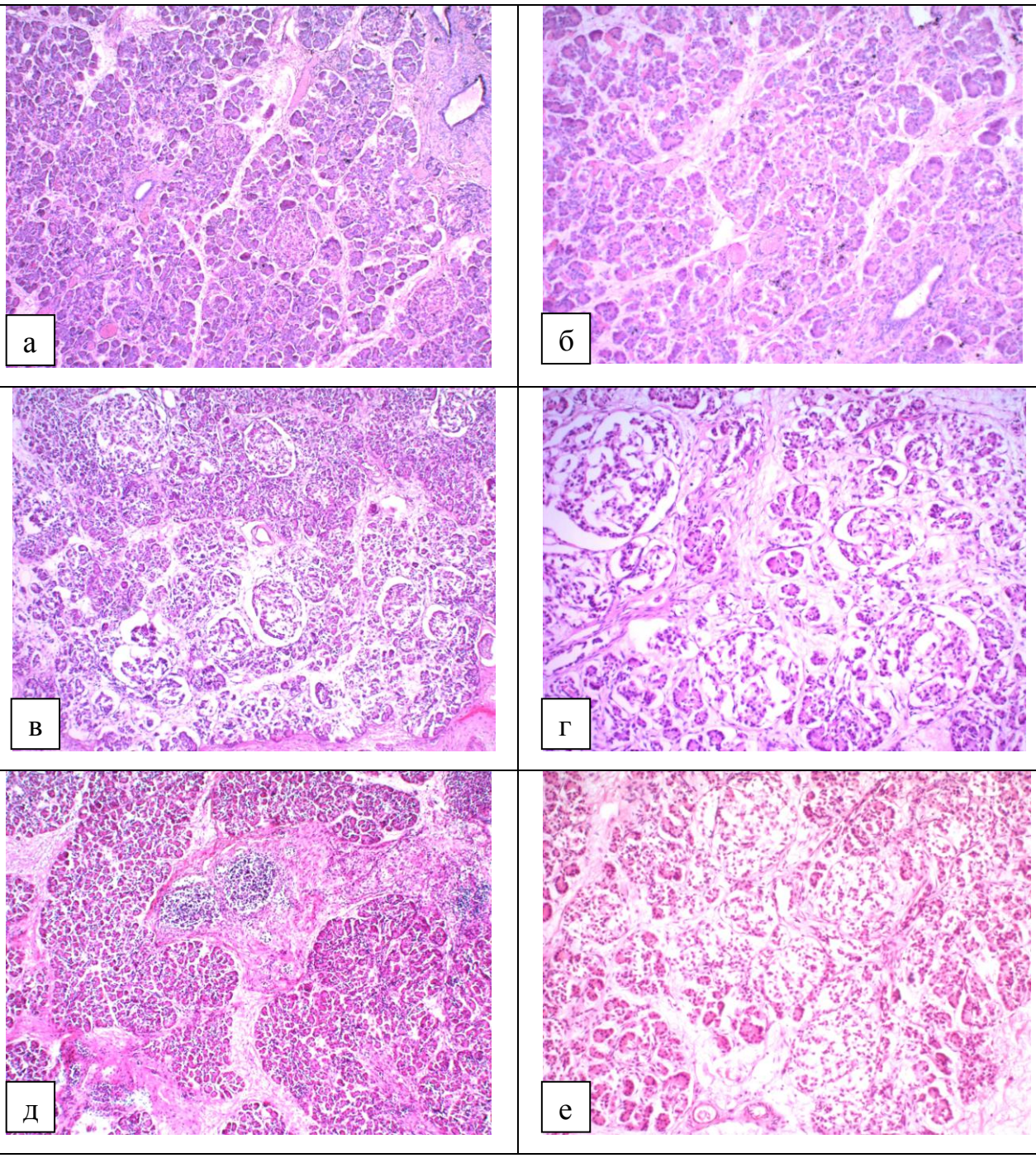


Рис. 22. Морфологические особенности поджелудочной железы антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

а, б – 1-я подгруппа, 37 недель: дольчато-протоковое строение и островки Лангерганса сформированы. х50, х100;

в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса, широкие междольковые фиброзные септы, очаги эритробластоза в строме. х50, х100. Окраска гематоксилином и эозином

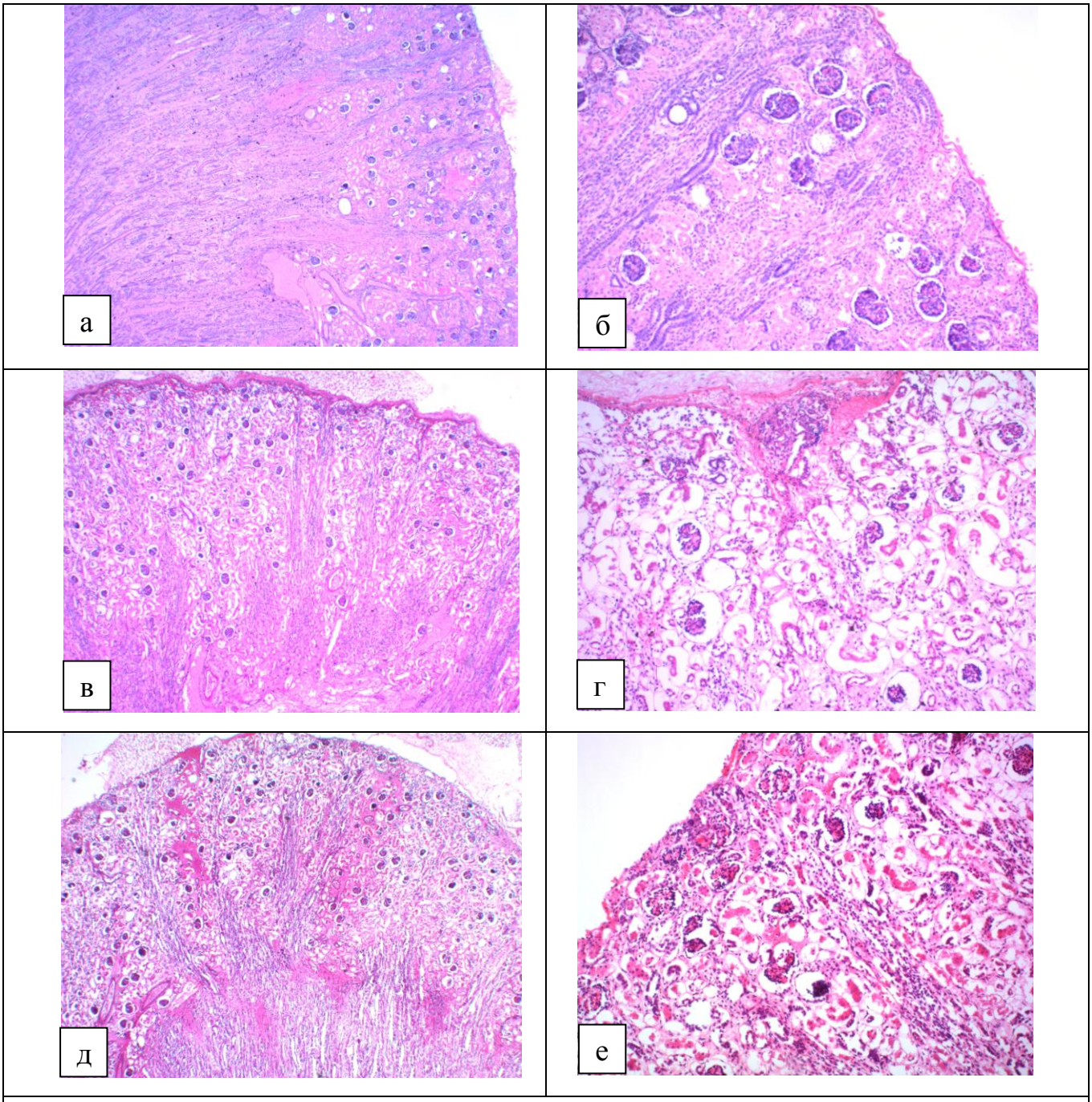


Рис. 23. Морфологические особенности почек антенатально погибших доношенных плодов 1-й и 2-й подгрупп.

а, б – 1-я подгруппа, 37 недель: строение коркового и мозгового слоев сформировано. х25, х100;

в, г – 2-я подгруппа, 37-38 недель; д, е - 2-я подгруппа, 38-39 недель: отек стромы, расширение полостей капсул с деформацией клубочков. х25, х100. Окраска гематоксилином и эозином

3.2. Морфологическая характеристика системы мать-плацента-плод при клиническом синдроме фетоплацентарной недостаточности разной степени тяжести с живым новорожденным

Для сравнительного анализа патогенеза и танатогенеза основной группы (антенатальные потери, 1-я группа) были выбраны 3 группы клинического синдрома ФПН разной степени тяжести с рождением живого новорожденного: критическое состояние плода (2-я группа), прогрессирующая ФПН (3-я группа) с прерыванием беременности по показаниям со стороны плода (3а) и по состоянию матери (3б), компенсированная ФПН (4-я группа).

Отмечена повышенная частота аномалий пуповины при ФПН разной степени тяжести в сравнении с данными литературы, согласно которым оболочечная локализация пуповины встречается в 0,2-1,2%, краевая - в 7-10%, аплазия артерии пуповины - в 0,5-1%, экстрахориальная плацента – в 18-30% всех плацент. Оболочечная локализация пуповины отмечена по 1 наблюдению в плацентах 2-й (6,25%) и 4-й (5,9%) групп, краевая локализация – в 4 наблюдениях во 2-й (25%) и по 2 наблюдения в 3-й (15,4%) и 4-й (11,8%) группах. Единственная артерия пуповины имелась в плацентах 2-й и 3-й групп соответственно в 2 случаях (12,5%) и в 1 (7,7%). Тощая пуповина (толщиной менее 1 см) была в 2 плацентах 2-й группы (12,5%), и по 6 наблюдений в 3-й (46%) и 4-й (35,3%). Кроме того, каждая четвертая плацента во 2-й группе имела экстрахориальный ободок. Множественные очаговые изменения преобладали в 3-й группе (61,5%), преимущественно небольших размеров. Для 4-й группы не были типичны множественные очаговые изменения (17%), притом они имели мелкие размеры. Гистологические особенности плаценты при клиническом синдроме ФПН разной степени тяжести представлены в таблице 7.

3.2.1. Морфологические особенности плаценты

Таблица 7

Морфологические изменения плаценты при ФПН разной степени тяжести с живым новорожденным

Структурные особенности системы мать-плацента-плод	Группа			
	2-я (n=17)	3-я		4-я (n=17)
		а (n=6)	б (n=6)	
ЗРЕЛОСТЬ ВОРСИН (к сроку родов)				
Плацента зрелая	5	2	1	17
Задержка созревания плаценты	0	0	0	0
Преждевременное созревание плаценты	12*	4	5*	0
Изменения синцитиотрофобласта				
Множественные синцитиальные узлы	15	4	4	15
Изменения стромы ворсин				
Отек	2	1	1	0
Множественные макрофаги	3	2	1	0
Фиброз	13	4	5	15
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК Изменения маточно-плацентарных сосудов				
Патология базальной пластинки: тромбоз сосудов, неадекватная трансформация и острый атероз спиральных артерий, кровоизлияния	8	4*	3	2
Инфаркт	11	1	6*	5
Изменения межворсинчатого пространства				
Фибриноид массивный	12	5	3	8
Множественные кальцификаты	4	2	0	3
Межворсинчатый тромбоз	4	1	2	4
Массивный субхориальный тромбоз	0	0	0	1
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК Изменения плодовых сосудов				
Гиповаскуляризация ворсин	12	5	3	6
Ангиопатия стволовых артерий	11	1	2	6
Внутрисосудистые септы	5	1	2	4
Тромботическая васкулопатия	8	4	2	7
Внутрисосудистые очаги эритробластоза	3	0	0	1

2-я и 3-я группы в сравнении с 4-й группой,
*критерий χ^2(общий) $p<0,05$

Зрелость ворсин

Преждевременное для срока беременности созревание ворсинчатого дерева явилось характерной морфологической особенностью 2-й и 3а групп (см. таблицу 7). В 4-й группе все плаценты по степени зрелости соответствовали доношенным срокам беременности. Задержка созревания ворсин не встретилась ни в одной из групп. Множественные синцитиальные узлы имелись во всех группах ФПН с наименьшим количеством в 3-й группе (66,7%). Фиброз стромы ворсин был выражен в 67-88% плацент всех групп. Отек стромы ворсин и плацентарные макрофаги не обнаружены ни в одной плаценте 4-й группы.

Изменения маточно-плацентарного кровотока

Патология базальной пластинки с расстройствами кровообращения в ней явилась характерной морфологической особенностью 3-й группы, в том числе во всех наблюдениях группы 3б осложненная развитием инфарктов плаценты. Массивные отложения фибриноида с облитерацией межворсинчатого пространства характерны для 2-й и 3-й групп ФПН; наименьшее количество пораженных плацент было в 4-й группе (47%). В последней в плаценте одного доношенного новорожденного диагностирован МСХТ, который имел вид двух ограниченных по размерам очагов дм 4 и 6 см, толщиной 1-2 см, представленных слоистыми и сетчатыми массами «зрелого» и «старого» фибрина с отдельными некротизированными ворсинами, истончением хориальной пластины и отсутствием сосудов в ней.

Изменения фетоплацентарного кровотока

Изменения плодовых сосудов встретились во всех наблюдениях ФПН с определенными тенденциями в зависимости от группы. Так, гиповаскуляризация ворсин не была характерна для плацент 4-й группы. Ангиопатия стволовых

артерий была типичной для 2-й группы, наиболее редко ее наблюдали в группе 3а. Внутрисосудистые септы (17-33%), как и признаки тромботической васкулопатии (33-67%) обнаружены во всех группах ФПН без достоверных отличий. Очаги эритропоэза имелись лишь в 3 плацентах 2-й группы и в одной - в 4-й группе.

3.2.2. Масса плаценты и функциональная оценка морфологических изменений системы мать-плацента-плод

Перцентильная оценка массы плаценты при ФПН разной степени тяжести (см. таблицу 8) выявила самую низкую массу плацент в 4-й группе со значительным снижением ее (7,9П), масса плацент 2-й группы была незначительно ниже коридора средних значений (23,5П), в 3-й группе - соответствовала последнему (27,8-46,9П).

На основании макроскопического и гистологического исследования во всех наблюдениях ФПН, независимо от степени ее тяжести, был выставлен диагноз хронической дисфункции плаценты: с учетом низкой массы плаценты, патологии пуповины, патологии сосудов базальной пластинки, преждевременного созревания ворсинчатого дерева, массивности очаговых изменений. Очаговый виллит как один из сочетанных факторов патогенеза хронической гипоксии плода был отмечен во 2-й группе в 3 случаях и в 4-й – в 2, в одном из них в сочетании с острой восходящей амниотической инфекцией.

3.2.3. Морфологические особенности новорожденного

Масса и рост новорожденного

Во всех группах ФПН масса новорожденных была значительно снижена (см. таблицу 8): наименьшая во 2-й группе (1,6П), наибольшая – в 4-й (4,7П). Рост новорожденных также был значительно ниже средних значений во всех группах (5,1-16,9П).

Таблица 8

Соматометрические показатели ФПК новорожденных при ФПН разной степени тяжести

Показатель	Группа			
	2-я (n=17)	3-я		4-я (n=17)
		3а (n=6)	3б (n=6)	
Масса плаценты, г	Me=200 q1=180 q2=255	Me=340 q1=250 q2=370	Me=300 q1=230 q2=300	Me=320 q1=270 q2=350
Масса плаценты, П	Me=23,5 q1=4 q2=40,7	Me=27,8 q1=14,5 q2=55	Me=46,9 q1=23,8 q2=59,9	Me=7.9* q1=3.55 q2=12.5
Масса новорожденного, г	Me=1399 q1=920 q2=1635	Me=1510 q1=1360 q2=1630	Me=1500 q1= 870 q2=1520	Me=2570 q1=2245 q2=2915
Масса новорожденного, П	Me=1,6* q1=0,1 q2=31,1	Me=3,5 q1=0,1 q2=6,2	Me=3,85 q1=0,1 q2=6,1	Me=4,7* q1=1,4 q2=11,55
Рост новорожденного, см	Me=40 q1=34 q2=44	Me=40 q1=38 q2=42	Me=40 q1=32 q2=42	Me=47 q1=45 q2=49
Рост новорожденного, П	Me=6,6* q1=0,1 q2=62,3	Me=5,1 q1=0,1 q2=31,1	Me=16,9 q1=0,4 q2=22	Me=10,5* q1=3,15 q2=20,5

2-я и 3-я группы в сравнении с 4-й группой,
*критерий χ^2(общий) $p<0,05$

Перинатальные исходы

Неблагоприятные перинатальные исходы преобладали во 2-й и 3-й группах (см. таблицу 9): в состоянии асфиксии тяжелой и средней степени тяжести родились соответственно 15 (88%) и 9 (75%) новорожденных, синдром дыхательных расстройств 2-3 степени развился соответственно у 12 (71%) и 9 (75%) новорожденных, что потребовало ИВЛ с рождения, в реанимационное отделение были переведены 6 (35%) и 2 (17%).

Таблица 9

Перинатальные исходы при ФПН разной степени тяжести

Показатели перинатальных исходов	Группа			
	2-я (n=17)	3-я		4-я (n=17)
		а (n=6)	а (n=6)	
Асфиксия средней и тяжелой степени при рождении	15	3	6	2
Сидром дыхательных расстройств 2-3 степени	12	4	5	0
ИВЛ с рождения	12	4	5	0
Перевод в реанимационное отделение	6	3	4	0
Смерть в раннем неонатальном периоде	7	1	1	0
Перевод на 2-й этап выхаживания	4	2	1	7
Выписаны домой	0	0	0	10

В неонатальном периоде умерли 8 новорожденных, из них в раннем - 6. Во 2-й группе умерли 7 (41%): в сроке 25-28 недель – 4, 3 из которых прожили от 22 часов до 10сут, а смерть одного констатирована в процессе извлечения при кесаревом сечении; в сроках 31-34 недели – 3 новорожденных, проживших от 20мин до 5сут. В 3-й группе умерли 2 (17%) новорожденных в сроках 27 и 35,5 недель, проживших соответственно 2,5сут и 13,5сут. В 4-й группе летальных исходов в раннем неонатальном периоде не было.

Нозологический спектр перинатальных потерь

Основными, в том числе фоновыми, сочетанными и комбинированными заболеваниями являлись (согласно коду МКБ-10):

P22.0 Синдром дыхательного расстройства новорожденного (болезнь гиалиновых мембран (2),

P27.1 Бронхолегочная дисплазия (1),

P26.1 Массивное легочное кровотечение (1),

P54.3 Желудочно-кишечное кровотечение (1),

P52.6 Нетравматическое кровоизлияние в мозжечок (1),

Q21.0 Дефект межжелудочковой перегородки (1),

Q89.7 Множественные врожденные аномалии (1),

P20.0 Внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов (3),

P07.2 Крайняя незрелость (5)

P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста (6)

P02.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты (9).

Основной причиной неблагоприятных перинатальных исходов во 2-й и 3-й группах было сочетание малого гестационного возраста с соответствующей незрелостью внутренних органов и предшествовавшей длительной внутриутробной гипоксией, обусловленной хронической дисфункцией плаценты, притом во 2-й группе - в сочетании с периодом острой гипоксии с отсутствием диастолического кровотока в артерии пуповины и критическим состоянием плода.

3.3 Особенности иммуногистохимической и трехмерной структуры плаценты при антенатальной гибели плода и при ФПН разной степени тяжести

В плацентах антенатально погибших плодов 1-й подгруппы отмечалась крайне слабая экспрессия коллагена I типа, 2-й подгруппы - практически отсутствовала (Рисунок 24 а, б). При критическом состоянии плода экспрессия коллагена I типа была слабо выражена в сравнении с компенсированной ФПН (Рисунок 24 в, г). Коллаген IV типа равномерно распределялся в ворсинах плацент антенатально погибших плодов (Рисунок 25 а, б) и новорожденных с ФПН разной степени тяжести (Рисунок 25 в, г). Основные зоны экспрессии - базальные мембраны крупных сосудов и пристеночные фибробласты капилляров.

Иммуногистохимический анализ различных зон плаценты при компенсированной ФПН показал, что в них существуют отличия в распределении

коллагенов I, III и IV типов. Коллаген I типа распределялся преимущественно в центральной части ворсин, был ассоциирован с базальной мембраной капилляров (Рисунок 26 а). Ворсины, расположенные под основанием пуповины, не имели такой широкой зоны экспрессии коллагена I, как ворсины в краевой или парацентральных зонах. В центральной зоне плаценты экспрессия коллагена I типа отчётливо выявлялась в базальной мембране эндотелия и во внутренней эластической мембране сосудов различного диаметра, в соединительной ткани вокруг сосудов (Рисунок 26 б). В парацентральной и краевой зонах экспрессия коллагена I типа в интиме, наружной или средней оболочках сосудов отсутствовала (Рисунок 26 в). В зонах массивного межворсинчатого фибриноида коллаген I типа экспрессировался фибробластами периваскулярной стромы, миофибробластами стенок артерий и венул различного диаметра (Рисунок 26 г). Наибольшей вариабельностью экспрессии в различных участках плаценты характеризовался коллаген III типа. Вблизи пуповины он распределялся в строме ворсин неравномерно, в виде тяжей с формированием своеобразного внутриворсинчатого каркаса (Рисунок 27 а). В парацентральной зоне каркасная структура коллагена III типа постепенно замещалась его распределением по всей толщине ворсин с преимущественной периваскулярной локализацией (Рисунок 27 в). При этом в соседних участках экспрессия данного типа коллагена полностью отсутствовала (Рисунок 27 б). В стенках сосудов и капилляров заметного присутствия коллагена III типа не выявлено. При количественной микрофотометрии установлено, что содержание коллагена III типа в различных участках плаценты может различаться в 2-4 раза (Рисунок 27 в, г). Большое количество коллагена IV типа было обнаружено в соединительнотканной строме сосудов (Рисунок 28 а, б, в) и в краевых очагах межворсинчатого фибриноида (Рисунок 28 г).

Рентгеновское микротомографическое исследование выявило особенности трехмерной структуры плаценты при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и ФПН с живым новорожденным, а также в зависимости от зрелости ворсинчатого дерева, от локализации в плацентарном диске. Итогом 5 тысяч

рентгеновских микротомограмм с каждого фрагмента плаценты, взятого на всю толщу диска в 5 зонах (центральной, двух парацентральных и двух краевых) явилось получение пространственной модели, дающей представление об объеме и плотности ворсин, распределении их в толще плацентарного диска, соотношении ворсинчатого дерева и межворсинчатого пространства (Рисунки 29-32). Пространственная модель плацент 1-й подгруппы антенатально погибших плодов отличалась высокой плотностью структуры (уровень поглощения рентгеновского излучения, соответствующий средним значениям интенсивности изображения, составил 135,087-138,172) и вертикальной направленностью ворсинчатого дерева, что в морфологическом отношении соответствовало преждевременному созреванию ворсин, распространенному интравиллезному и массивному перивиллезному фибриноиду с облитерацией межворсинчатого пространства, очагам инфаркта (Рисунки 29 а-б, 30). Пространственная организация плацент 2-й подгруппы антенатальной гипоксии отличалась разреженностью рисунка, низкой и неравномерной его плотностью, спиралевидным и хаотичным расположением ворсин с тенденцией к снижению их общего объема и уровня поглощения излучения (интенсивность 126,970-136,370), что морфологически соответствовало незрелому для срока беременности ворсинчатому дереву, представленному крупными ворсинами промежуточного типа с рыхлой отечной стромой (Рисунки 29 в, г, 31). Особенностью плацент обеих подгрупп антенатально погибших плодов явилась неравномерная плотность трехмерной структуры, наличие контрастных участков с высоким и низким уровнем поглощения излучения (Рисунок 29 б, г). Высокой плотностью пространственной структуры (интенсивность 129,844-163,474) и вертикальной направленностью ворсинчатого рисунка характеризовались трехмерные модели плаценты 2-й и 3-й групп с декомпенсацией ФПН, преждевременным созреванием ворсин (Рисунок 29 д, е). Зрелое ворсинчатое дерево плацент 4-й группы при рентгеновском микротомографическом исследовании отличалось меньшей плотностью структуры и меньшим объемом (интенсивность 124,039-138,172), чередованием участков разной плотности при сохранении вертикальной направленности

ворсинчатого дерева (Рисунок 29 ж, з). Анализ пространственной организации плаценты этой группы показал максимальную плотность ворсин на единицу объема ткани в центральной зоне (от 7:8 до 6:10), в которой большую часть пространства занимали рентгеноплотные крупные ворсины (Рисунок 32 а). Левая и правая парацентральные зоны достоверных различий не имели, отношение объёмов ворсинчатого дерева к объему свободного межворсинчатого пространства составляло в среднем от 6:9 до 5:11 (Рисунок 32 б). Левая и правая краевые зоны значительно отличались от центральной и парацентральной зон по объемным отношениям с плотностью ворсин на единицу объема ткани от 3:8 до 7:10. Количество рентгеноплотных стволовых, промежуточных и якорных ворсин в них было намного меньше, чем в центральной и парацентральных зонах (Рисунок 32 в, г).

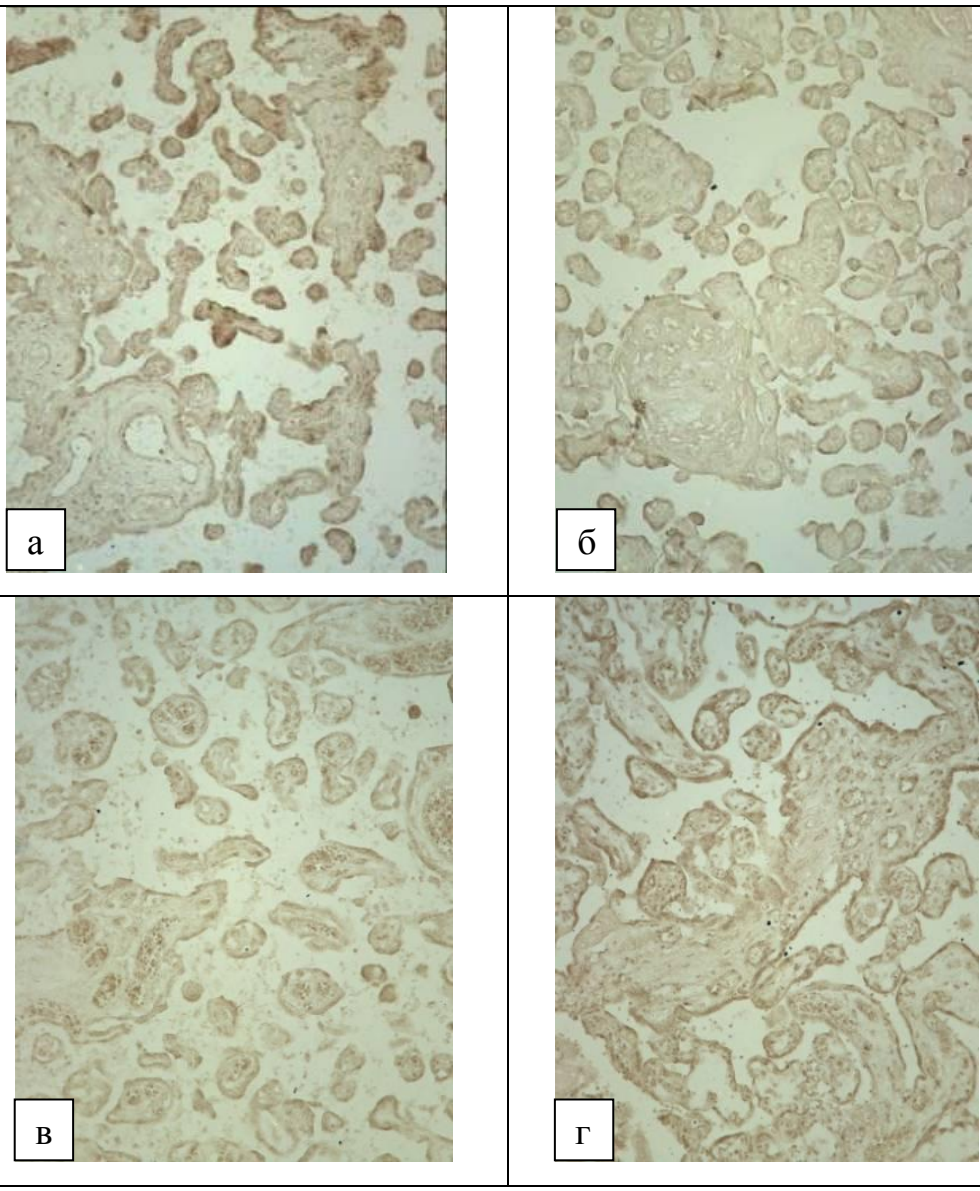


Рис. 24. Экспрессия коллагена I типа в плацентах антенатально погибших плодов (а – 1-я подгруппа, б – 2-я подгруппа), при критическом состоянии плода (в), при компенсированной ФПН (г)

а – слабая экспрессия при антенатальной гипоксии и преждевременном созревании ворсин; б – практически отсутствие экспрессии при антенатальной гипоксии и незрелости ворсин; в – слабая экспрессия при критическом состоянии плода и преждевременном созревании ворсин; г – равномерная экспрессия в зрелом ворсинчатом дереве. х200

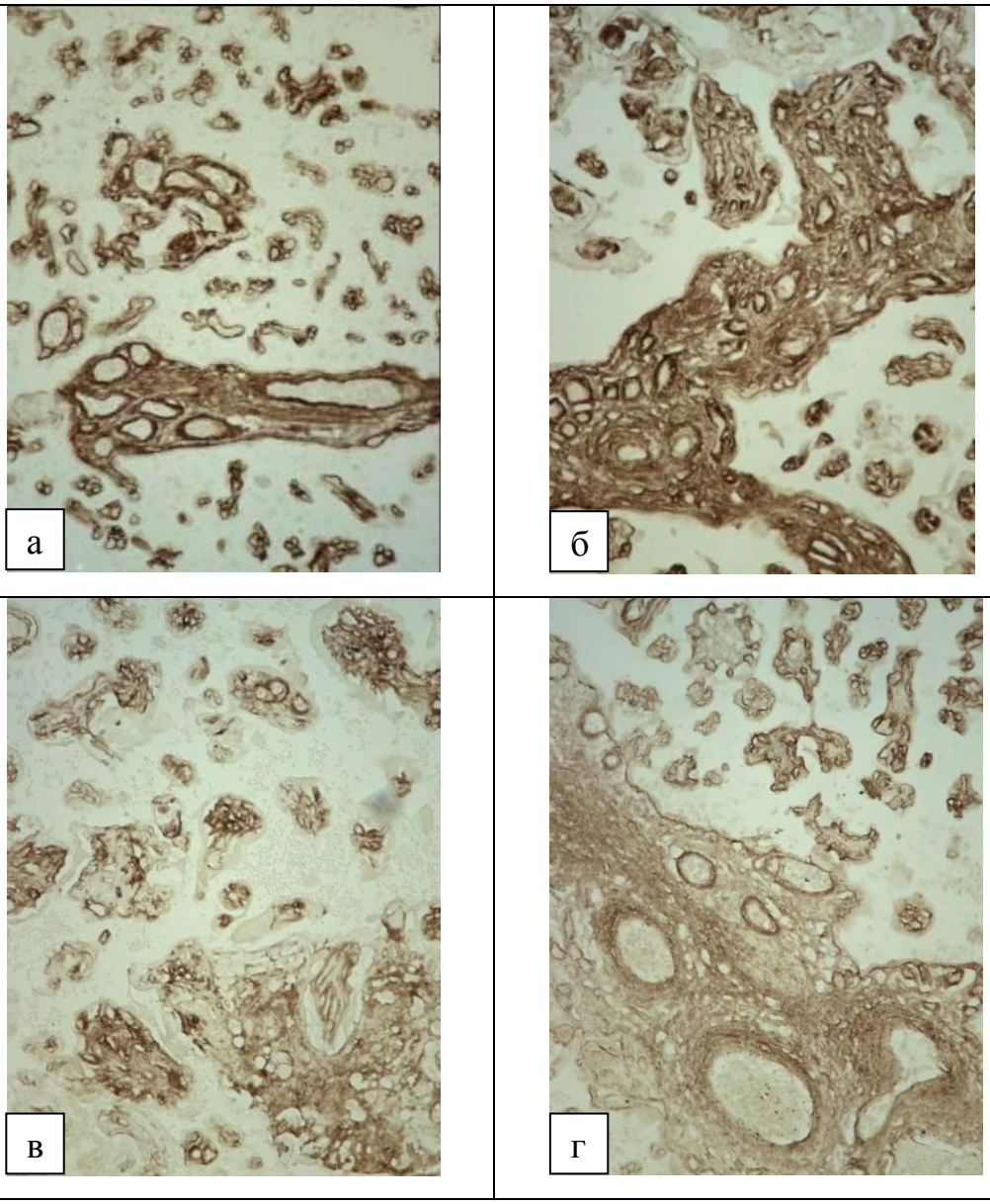


Рис. 25. Экспрессия коллагена IV типа в плацентах антенатально погибших плодов (а – 1-я подгруппа, б – 2-я подгруппа), при критическом состоянии плода (в), при компенсированной ФПН (г). а, в – преждевременное созревание ворсин, б – незрелые ворсины, г – зрелое ворсинчатое дерево с равномерной экспрессией в базальных мембранах сосудов, фибробластах стромы ворсин. х100

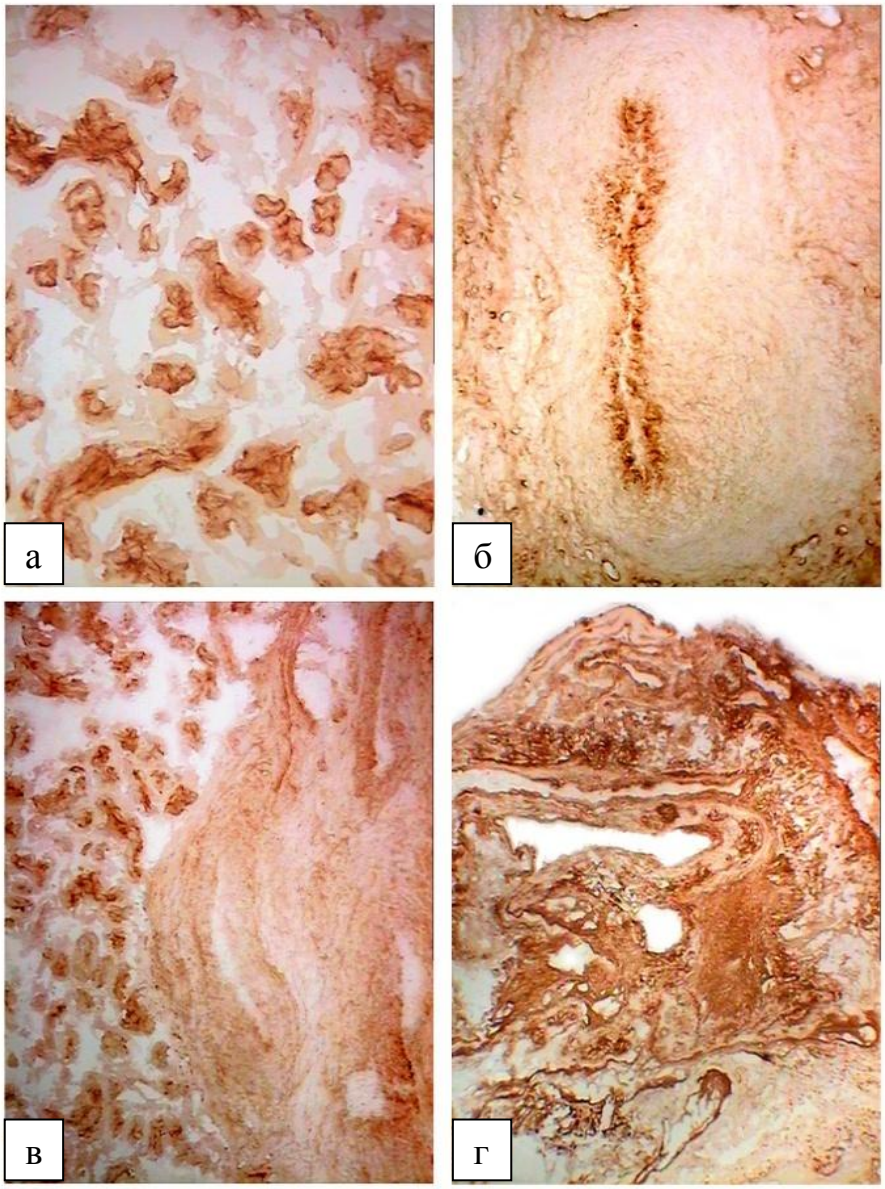


Рис. 26. Экспрессия коллагена I типа в зрелой плаценте при компенсированной ФПН

а – экспрессия в базальной мембране капилляров ворсин центральной зоны. х600; б - сосуд центральной зоны с экспрессией в базальной мембране и внутренней эластической мембране; в – ворсины парацентральной зоны и сосуды с отсутствием экспрессии в последних; г – краевая зона с экспрессией в миофибробластах стенок сосудов, фибробластах стромы и межворсинчатом фибриноиде. х200

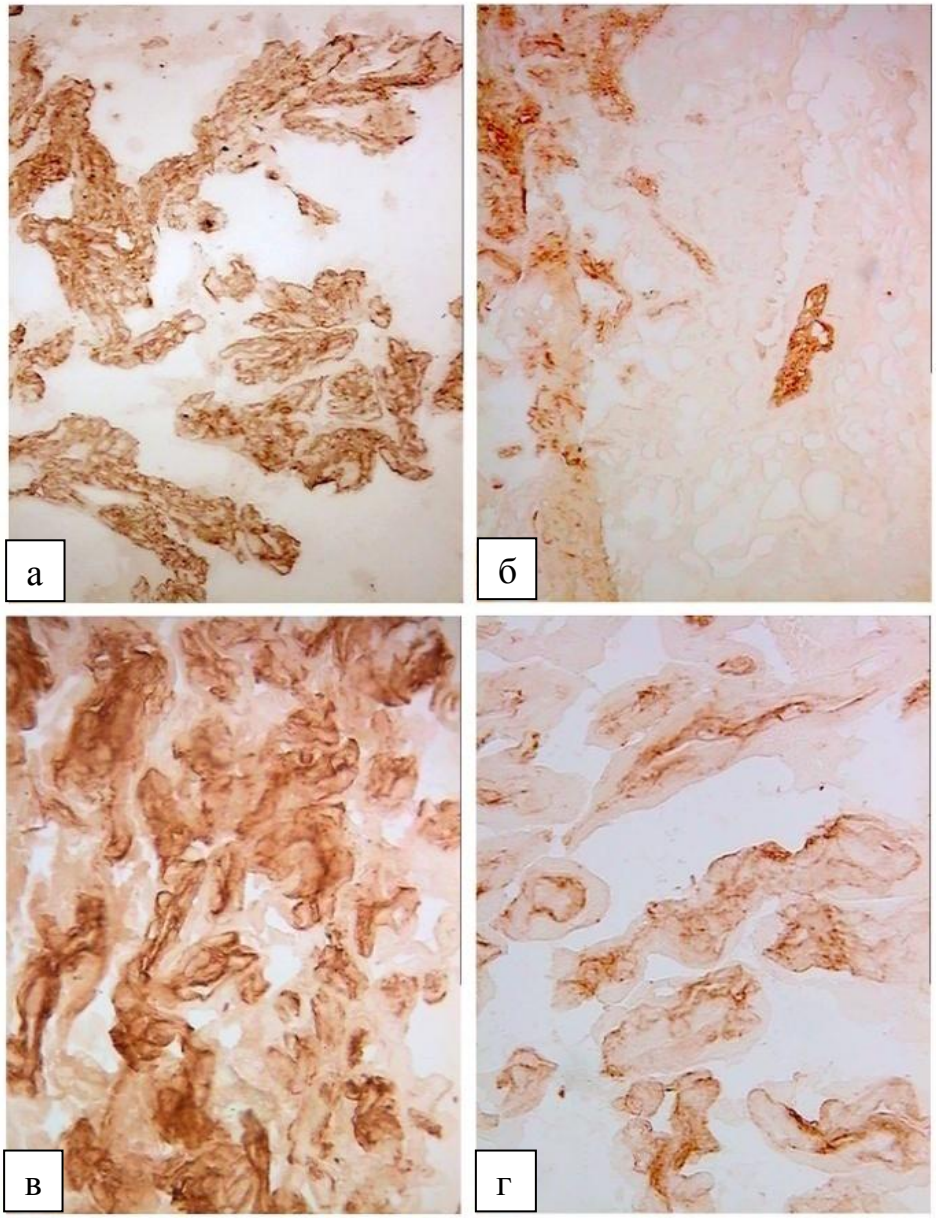


Рис. 27. Экспрессия коллагена III типа в зрелой плаценте при компенсированной ФПН с зональной вариабельностью а – ворсины центральной зоны с неравномерной экспрессией в строме в виде каркаса. х400; б – граница между котиледонами в парацентральной зоне: в правой части экспрессия отсутствует. х200; в – ворсины левой краевой зоны с преимущественно периваскулярной экспрессией в строме; г – правая краевая зона со слабой экспрессией в строме. х600

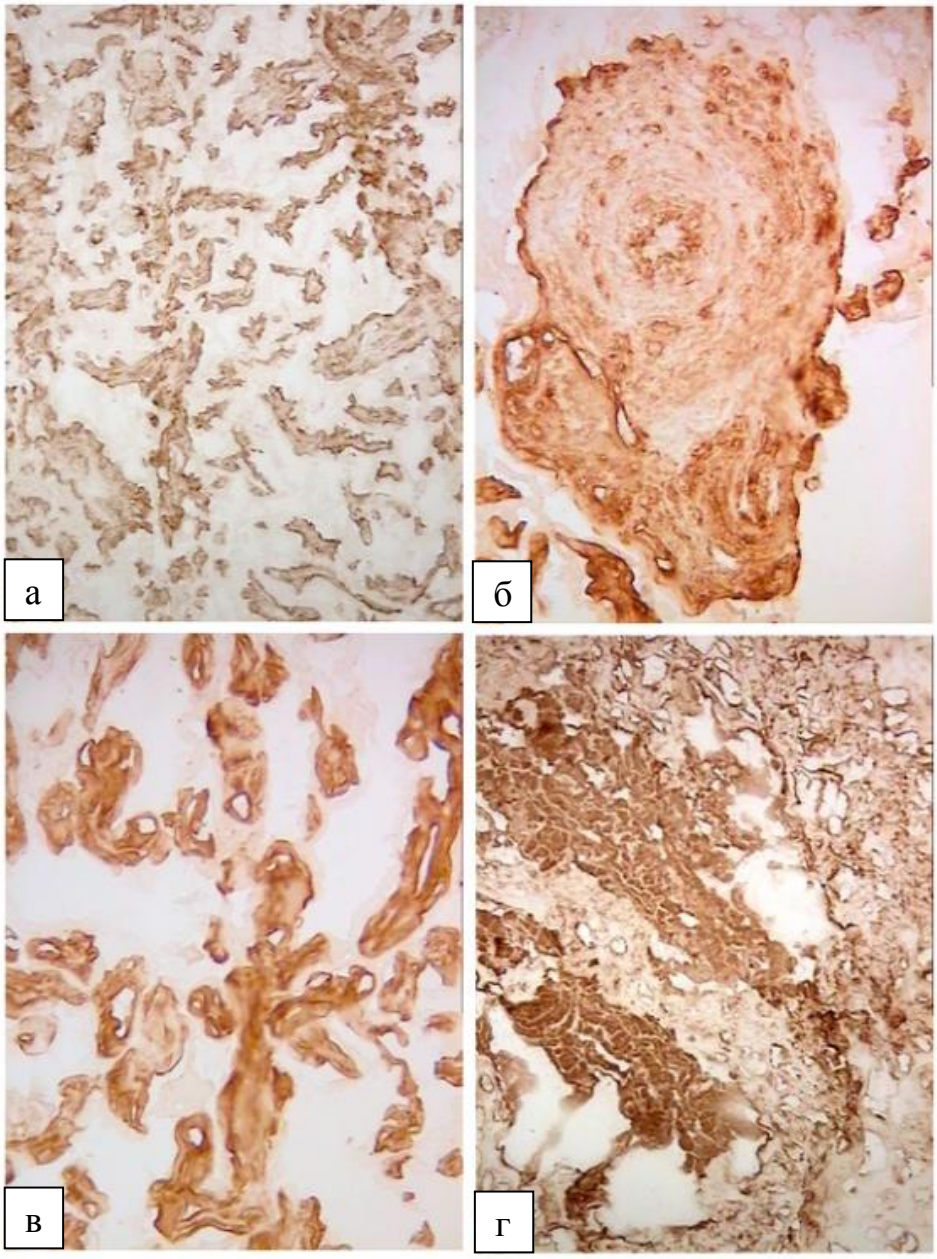


Рис. 28. Экспрессия коллагена IV типа в зрелой плаценте при компенсированной ФПН преимущественно в периваскулярной строме, межворсинчатом фибриноиде
а – ворсины центральной зоны; б – сосуд в левой парацентральной зоне. х200; в – ворсины левой краевой зоны. х600; г – правая краевая зона. х200

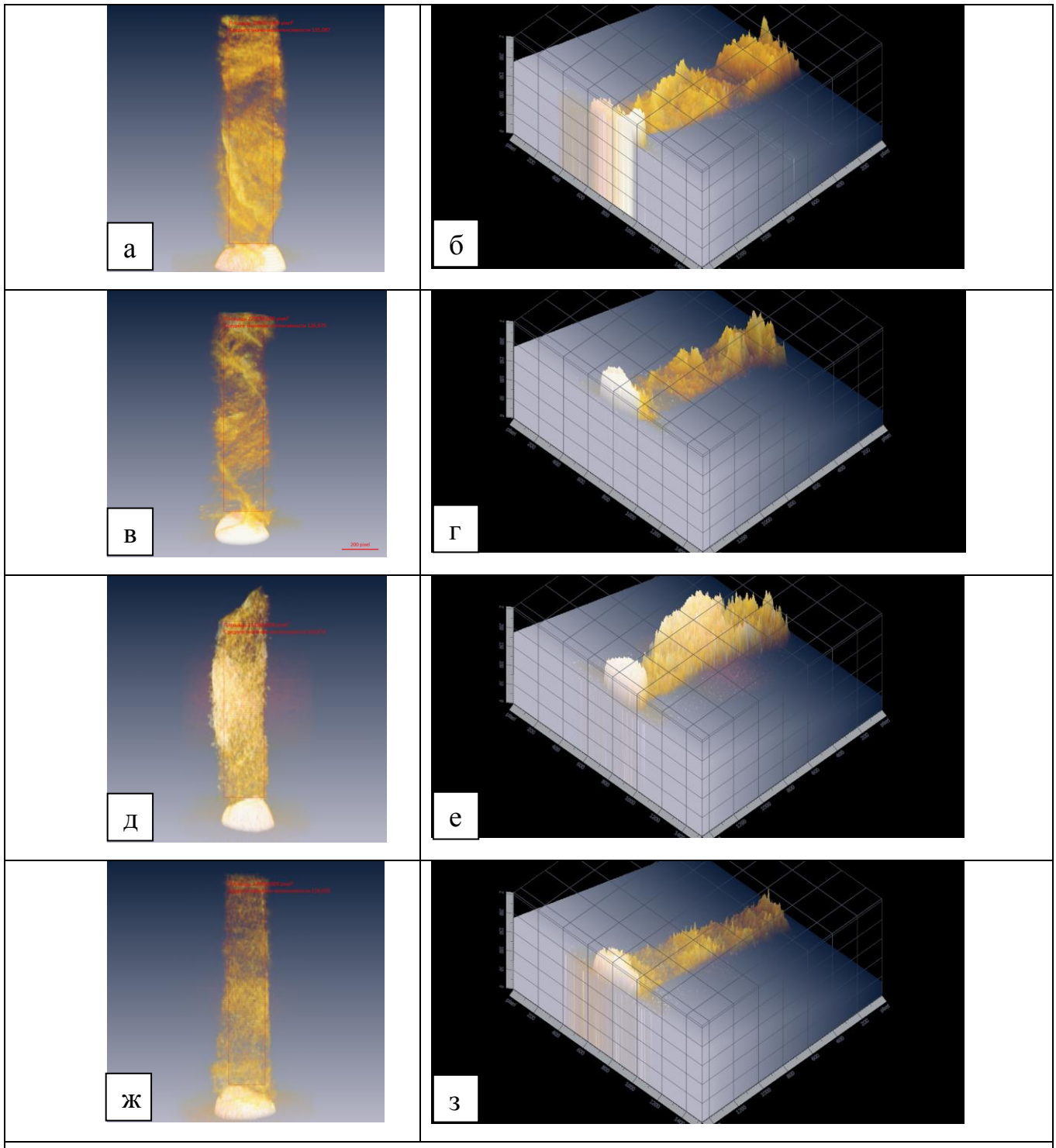


Рис. 29. Различные модели пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии, критическом состоянии плода и компенсированной ФПН, рентгеновская микротомографическая реконструкция и 2,5D- модель

а, б – 1-я подгруппа антенатальной гипоксии, преждевременное созревание;

в, г – 2-я подгруппа антенатальной гипоксии, задержка созревания;

д, е – критическое состояние плода (2-я группа), преждевременное созревание;

ж, з – компенсированная ФПН (4-я группа), зрелая к сроку плацента

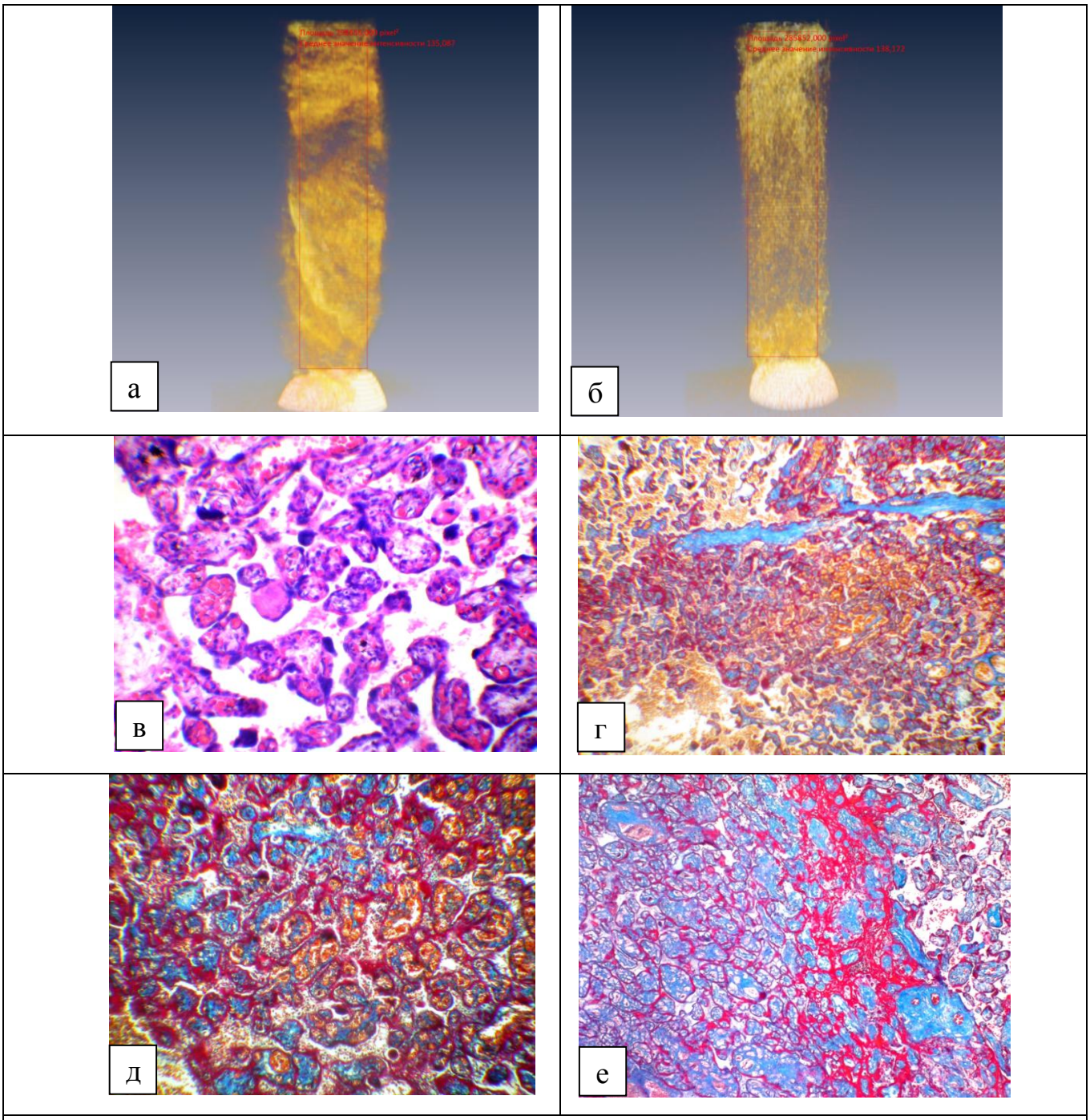


Рис. 30. Пространственная модель и гистологическая структура плаценты при антенатальной гипоксии с преждевременным созреванием ворсин
а, б - 32-33 и 34-35 недель, рентгеновская микротомографическая реконструкция: плотное расположение, вертикальная направленность ворсин; в, г, д, е – мелкие компактно расположенные ворсины со сформированными синцитиокапиллярными мембранами, интра- и перивиллезным фибриноидом, облитерацией межворсинчатого пространства, зоной инфаркта. х200, х50, х100. в - Окраска гематоксилином и эозином. г, д, е - Окраска MSB

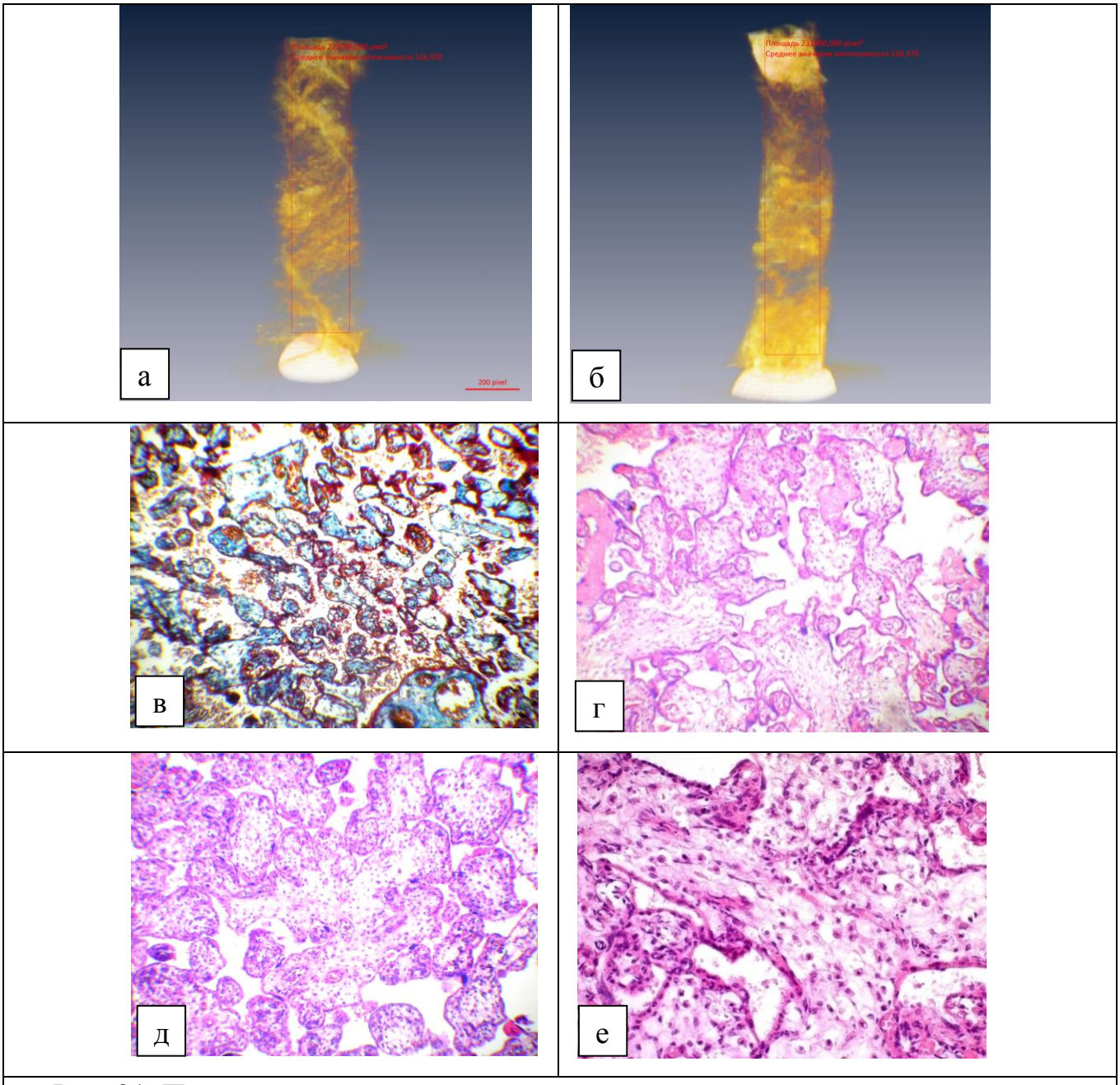


Рис. 31. Пространственная модель и гистологическая структура плаценты при антенатальной гипоксии и незрелости ворсин

а, б - 37 и 39 недель, рентгеновская микротомографическая реконструкция: рыхлое расположение, спиралевидная и хаотичная направленность ворсин;

в, г, д, е – крупные ворсины неправильной формы с рыхлой отечной стромой, единичными синцитиокапиллярными мембранами, множеством макрофагов. х50, х100 х200. в - Окраска MSB. г, д, е - Окраска гематоксилином и эозином

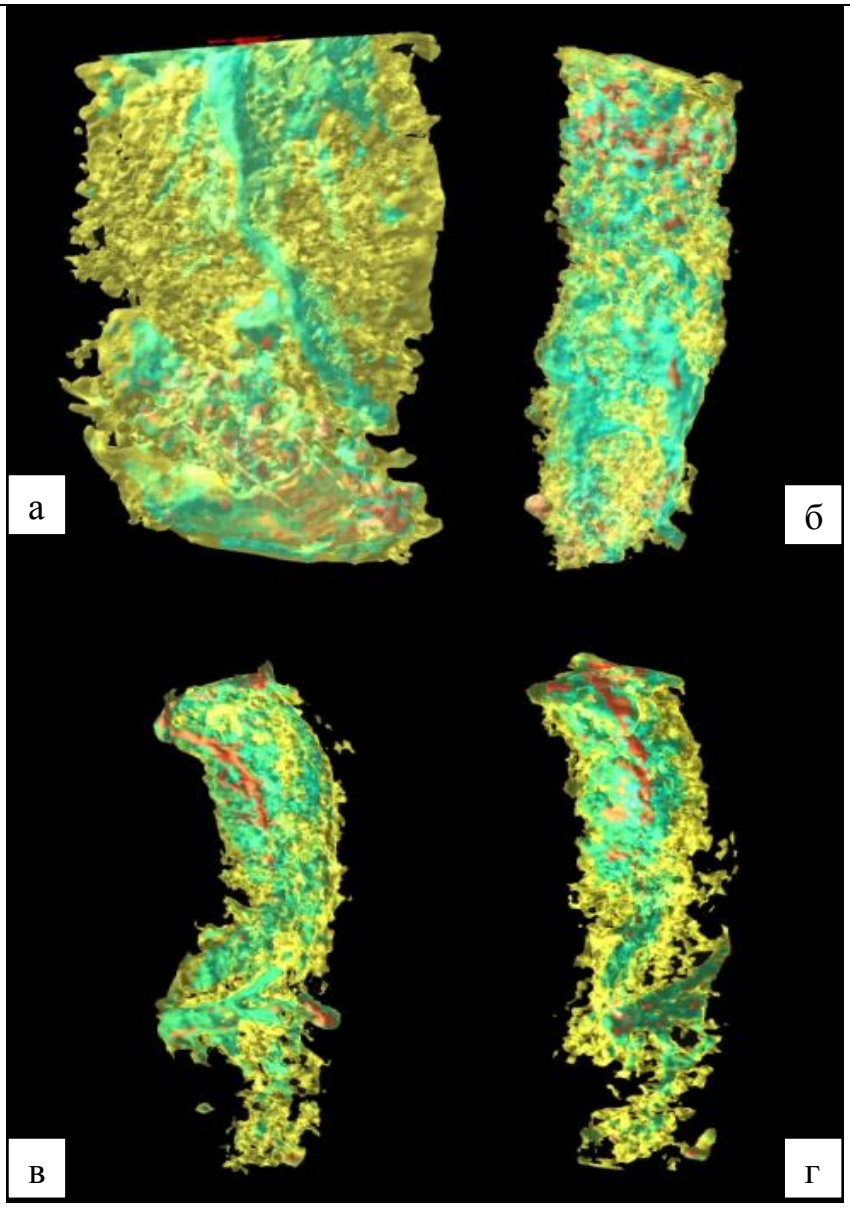


Рис. 32. Рентгеновская микротомографическая реконструкция центральной (а), парацентральной (б), левой (в) и правой (г) краевых зон плаценты при компенсированной ФПН
Цветом обозначены участки с различным уровнем поглощения излучения: максимальная плотность убывает по цветам красное-зелёное-жёлтое

Заключение

Представленные данные, касающиеся морфологических особенностей ФПК при антенатальной гипоксии, свидетельствуют о возможности выделения 2 подгрупп плодовых потерь, а также о сравнительных аспектах с ФПН разной степени тяжести и живым новорожденным (Рисунки 33-35, таблица 10).

Первая подгруппа антенатальных потерь (n=16) характеризуется сроками антенатальной гибели в 33-34 недели, низкой массой плаценты (14П), преобладанием преждевременного созревания ворсин, патологией сосудов базальной пластинки с преждевременной отслойкой плаценты и множественными крупными инфарктами, межворсинчатыми тромбами, массивным межворсинчатым фибриноидом. Пространственная структура плаценты отличается высокой плотностью и упорядоченной вертикальной направленностью ворсинчатого дерева. Плоды данной подгруппы погибают вследствие острой (отслойка) или хронической плацентарной дисфункции. Основной нозологией плода в данной группе является антенатальная гипоксия (код P20.0 по МКБ-10). Масса плода резко снижена (4П), длина – на уровне средних гестационных значений (40П).

Вторая подгруппа антенатальных потерь (n=39) характеризуется более поздней по срокам беременности антенатальной гибелью плода - в 36 недель, большей массой плаценты (21П), преобладанием незрелости ворсин к сроку беременности, отеком, множеством макрофагов ворсин и очагами эритропоэза в капиллярах, патологией плодовых сосудов ворсин – облитерационной ангиопатией, внутрисосудистыми септами, тромботической васкулопатией - пристеночными и обтурирующими тромбами разной давности на всех уровнях, от сосудов пуповины и хориальной пластины до капилляров ворсин, такими последствиями тромбоза плодовых сосудов как геморрагический эндоваскулит, стромальный кариорексис, бессосудистые ворсины дистальнее тромба. Пространственная структура плаценты отличается от 1-й подгруппы разреженностью рисунка, низкой плотностью, спиралевидным и хаотичным расположением ворсинчатого

дерева. В данной подгруппе антенатальная гипоксия в каждом пятом случае не имеет убедительных причин – так называемая «необъяснимая» гибель плода. Макроскопические признаки диабетической фетопатии наблюдаются у каждого четвертого плода, в отдельных случаях подтвержденные структурными изменениями поджелудочной железы - гиперплазией и гипертрофией островков Лангерганса. Другими гистологическими особенностями внутренних органов плодов второй подгруппы при доношенных сроках беременности являются признаки гестационной незрелости надпочечников - с отсутствием зональной дифференцировки дефинитивной коры, иммунной системы - с несформированным корковым и мозговым веществом тимуса и нечеткими границами лимфоидных узелков селезенки, поджелудочной железы - с обильной междольковой фиброзной стромой. Множественные очаги эктрамедуллярного кроветворения в печени плодов этой подгруппы могут свидетельствовать о гестационной незрелости органа, а также быть проявлением компенсаторных изменений, характерных для тяжелой хронической гипоксии. Кроме того, плодов второй подгруппы отличают дисциркуляторные изменения внутренних органов в виде диффузного отека стромы с дискомплексацией кардиомиоцитов, кистозным расширением полостей капсул клубочков почек. Масса и длина плода достоверно превышают таковые в первой подгруппе - 12П и 69П соответственно.

Морфологические особенности декомпенсации ФПК с критическим состоянием плода во 2-й группе (n=17), прогрессирующей ФПН в 3-й группе (n=12), прерыванием беременности и рождением живого новорожденного имеют значительное сходство с таковыми 1-й подгруппы антенатальных потерь. В сравнении с последней они также характеризуются преобладанием преждевременного созревания ворсин (69% и 75%), высокой плотностью структуры плаценты, патологией базальной пластинки, множественными инфарктами, резко пониженной массой новорожденного (1-3П). Критическое состояние плода и декомпенсация ФПН развиваются в аналогичные сроки 32-35,5 недель. В отличие от 1-й подгруппы антенатальных потерь 2-я и 3-я группы ФПН имеют большую массу плаценты – соответственно 23П и 27-46П, мелкие

размеры очаговых изменений, повышенную частоту анатомических аномалий пуповины (оболочечная локализация – 6,25%, краевая - 15,4-25%, тощая пуповина – 12,5-46%) и низкий рост новорожденного – 5-16П.

Морфологические особенности ФПК 4-й группы с компенсированной ФПН (n=17), характеризующейся благоприятными перинатальными исходами, отличают ее от всех предыдущих групп зрелым соответственно доношенному сроку беременности (Me=38нед) ворсинчатым деревом плаценты (100%) с упорядоченной вертикальной ориентацией и чередованием участков разной плотности, самой низкой массой плаценты (7П), малым количеством очаговых изменений (в 17,7% плацент), повышенной частотой оболочечной локализации пуповины (5%) и тощей пуповиной в каждом третьем случае, низкими массой (4П) и ростом (10П) новорожденного.

Крайне слабая экспрессия коллагена I типа отмечена в структурных компонентах плаценты при антенатальной гипоксии и декомпенсации ФПН с критическим состоянием плода. Экспрессия коллагена IV типа была наиболее стабильной и равномерной во всех группах, основные ее зоны - базальные мембраны и соединительнотканная строма сосудов, пристеночные фибробласты капилляров, очаги межворсинчатого фибриноида. Неравномерность экспрессии коллагена I и III типа выявлена при компенсированной ФПН в зависимости от структур и зон плаценты.

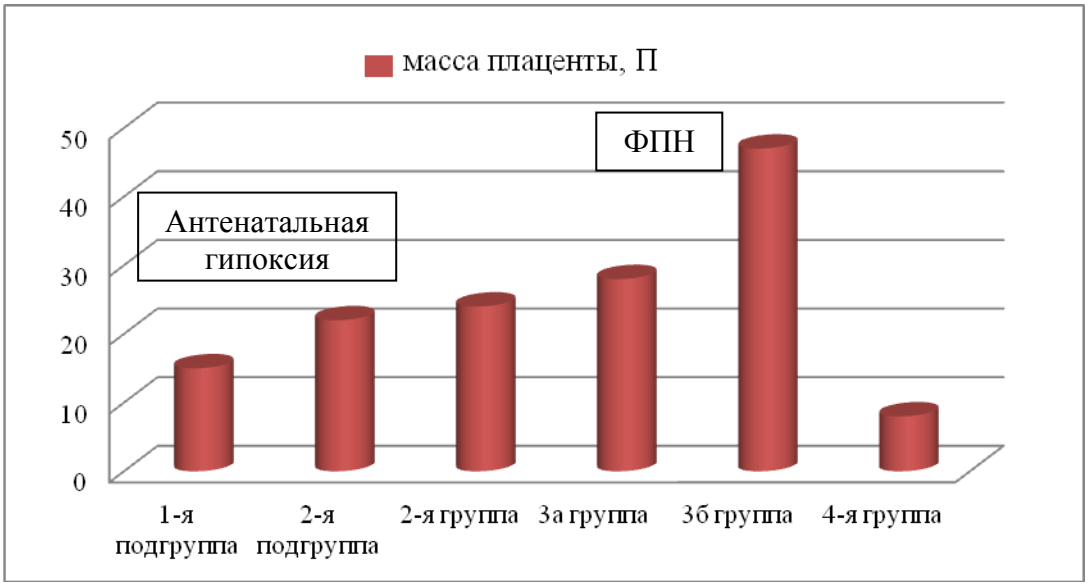


Рис. 33. Соматометрические показатели ФПК при антенатальной гипоксии и ФПН разной степени тяжести

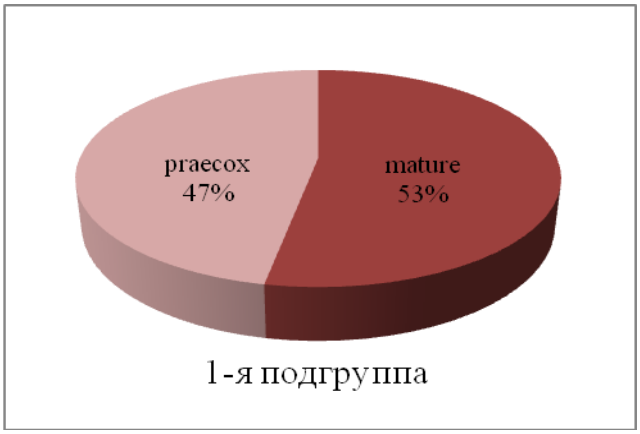
Таблица 10

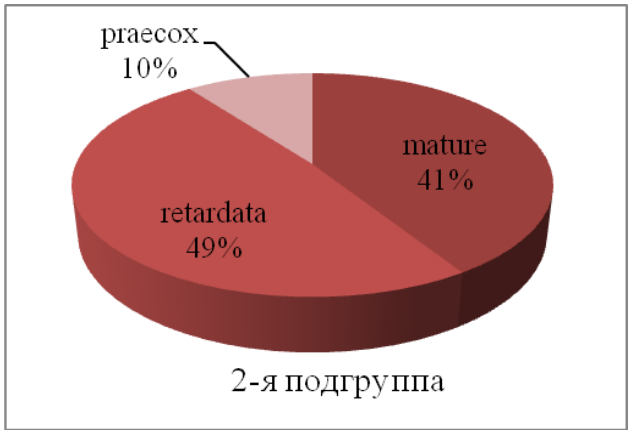
Морфологические изменения плаценты при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и ФПН разной степени тяжести с живым новорожденным

Морфологические изменения плаценты, %	Группа				
	1-я антенат. гипоксия		2-я критич. сост.	3-я прогресс. ФПН	4-я компенс. ФПН
	1-я подгруппа (n=16)	2-я подгруппа (n=39)	(n=17)	(n=12)	(n=17)
Плацента зрелая к сроку	50,0	**41,1**	31,2	25	100
Задержкасозревания плаценты	0	**48,7*#**	0	0	0
Преждевременное созревание плаценты	50,0*	**10,2**	68,7#	75#	0
Ангиопатия стволовых артерий	41,1	**84,6*#**	68,7	25	35,2
Внутрисосудистые септы	35,2	**84,6*#**	31,2	25	23,5
Плодовая тромботическая васкулопатия	64,7	**89,7#**	50	50	41,1
Внутрисосудистые очаги эритропоэза	5,8	**58,9*#**	18,7	0	5,8
Отек	0	**43,5*#**	12,5	16,7	0
Множественные макрофаги	0	**53,8*#**	18,7	25	0
Множественные синцитиальные узлы	100*	**43,5**	93,7#	66,7#	88,2#
Патология сосудов базальной пластинки	58,8*	**17,9**	50	58,3	11,7
Инфаркт	76,4*	**35,8**	68,7	58,3	29,4
Фибриноид массивный	82,3*	**41**	75	66,7	47
Межворсинчатый тромбоз	47*	**7,6**	25	25	23,5

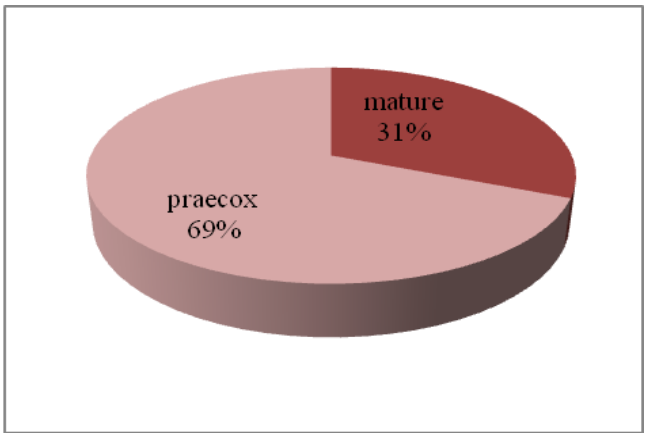
* 2-я подгруппа антенатальных потерь в сравнении с 1-й подгруппой точный метод Фишера, критерий χ^2 (2x2) p(F), p(chi)<0,01;
#2-я подгруппа антенатальных потерь в сравнении со 2-й, 3-й, 4-й группами точный метод Фишера, критерий χ^2 (2x2) p(F), p(chi)<0,01

Антенатальная гипоксия – 1-я группа

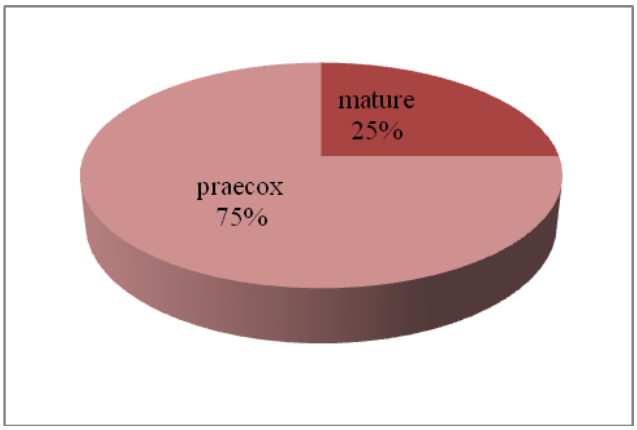




Критическое состояние плода - группа 2



Прогрессирующая ФПН - группа 3



Компенсированная ФПН – группа 4

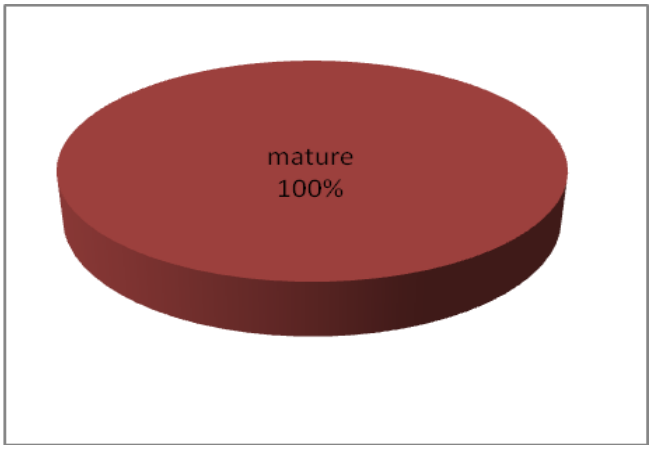
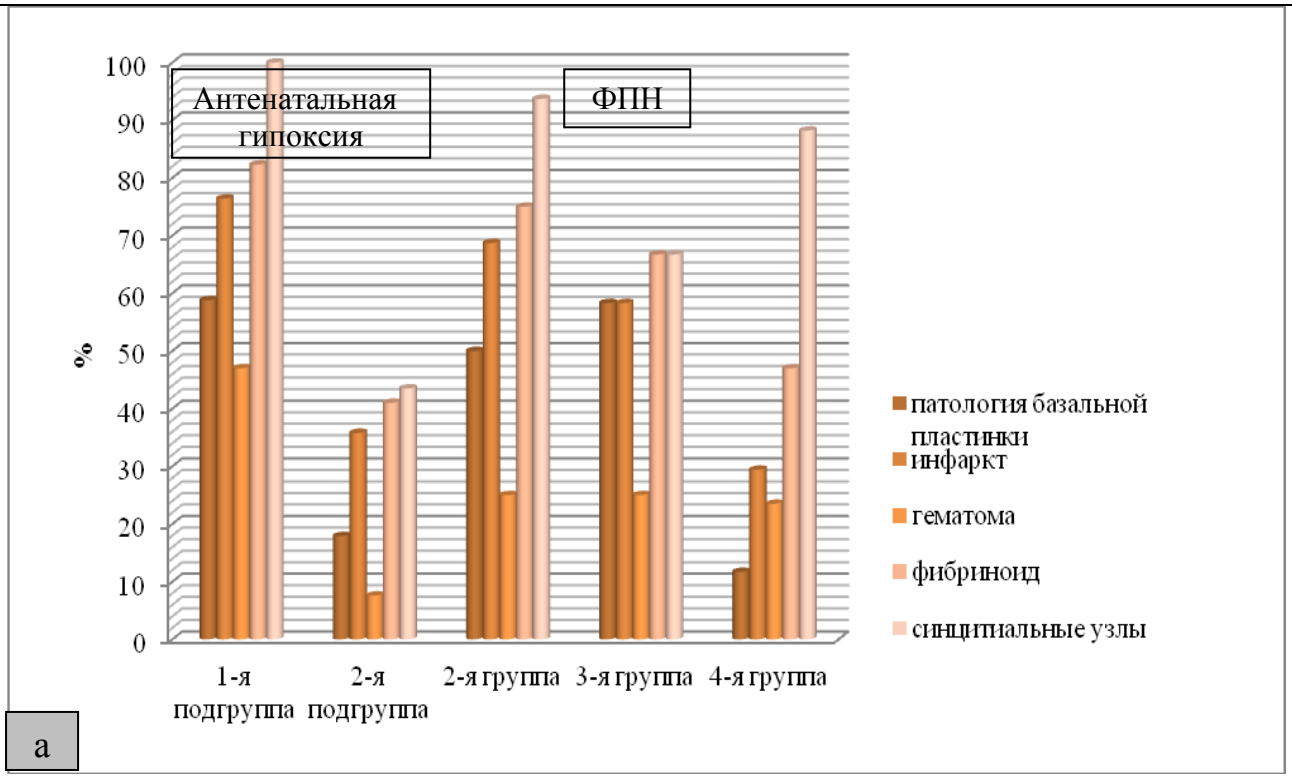


Рис. 34. Отличия зрелости плаценты для срока беременности при антенатальной гипоксии и ФПН разной степени тяжести:
mature – зрелое, praecox – преждевременное созревание,
retardata – незрелое ворсинчатое дерево



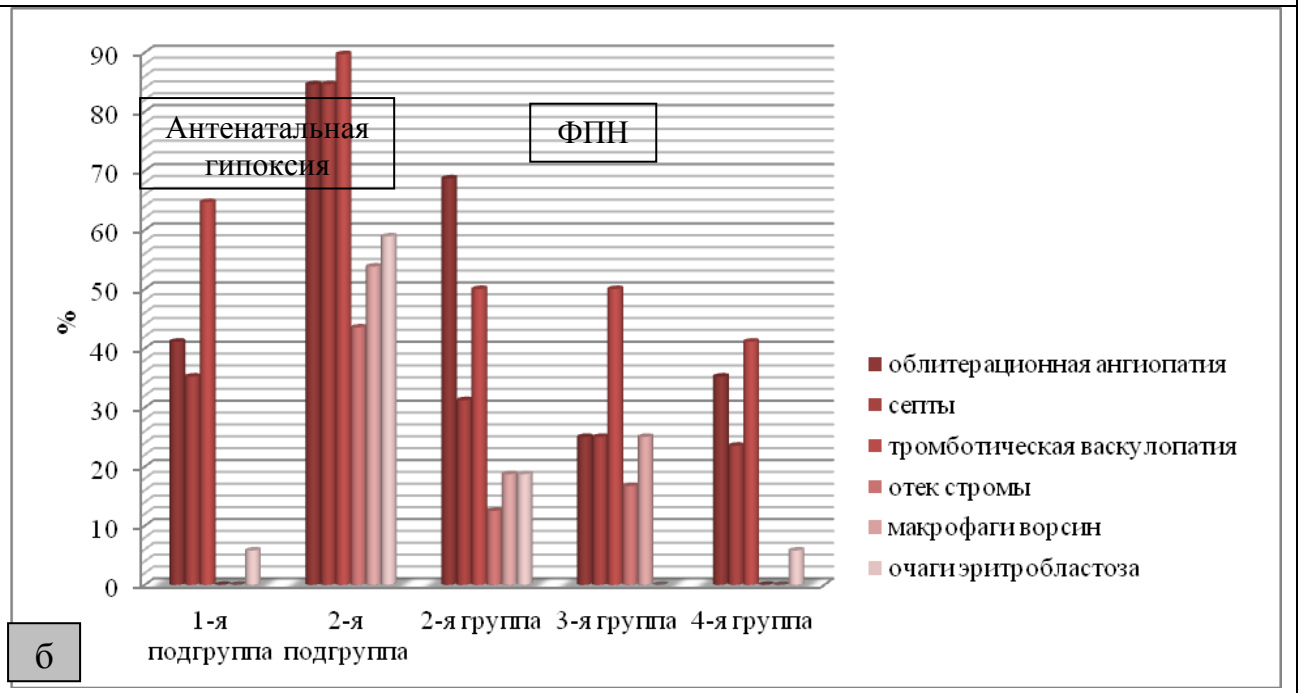


Рис. 35. Морфологические особенности плаценты при антенатальной гипоксии и ФПН разной степени тяжести

а – изменения маточно-плацентарного кровотока;

б – изменения фетоплацентарного кровотока

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПЛОДОВЫМИ ПОТЕРЯМИ И СИНДРОМЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗНОЙ ТЯЖЕСТИ С ЖИВЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ

4.1. Клинические особенности системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии плода

4.1.1. Особенности материнского анамнеза и течения беременности

Беременные 1-й подгруппы (Me=30,5 лет) были несколько моложе таковых во 2-й подгруппе (Me=32 года). Масса тела, рост, прибавка массы тела за беременность не были статистически значимыми, как и наличие резус-отрицательной и I(0) группы крови, количество беременностей и родов в анамнезе (см. таблицу 11).

Таблица 11

Характеристика беременных с антенатальной гипоксией плода

Показатели	Подгруппа	
	1-я (n=16)	2-я (n=39)
Возраст беременной, годы	Me=30,5 q1=24 q2=34	Me=32^{abc} q1=24 q2=36
Масса тела до беременности, кг	Me=61 q1=56,5 q2=68,5	Me=63 q1=55 q2=73,5
Рост, см	Me=165 q1=163 q2=168	Me=162 q1=160 q2=165
Прибавка массы тела за беременность, кг	Me=9 q1=5 q2=12	Me=8 q1=5 q2=13
Беременность по счету	Me=3 q1=1 q2=4	Me=2 q1=1 q2=4
Роды по счету	Me=2 q1=1 q2=2	Me=1 q1=1 q2=2
Срок родов, недели	Me=33,75 q1=31,25 q2=36,5	Me=36^{abc} q1=33 q2=38,75
Время в стационаре до антенатальной гибели, часы	Me=66 q1=1,5 q2=306	Me=9,5 q1=0 q2=120

Rh-кровь, n	4	6
0(I) группа крови, n	2	11

Me – медиана, q1-q2 – нижний и верхний квартили
[a]критерий WMW, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Kruscall p<0,05

Акушерско-гинекологический анамнез беременных с антенатальной гипоксией плода (n=55) был отягощен невынашиванием беременности с 1-4 самопроизвольными выкидышами (у 11), 1-3 антенатальными потерями (у 7), постнатальной смертью новорожденного (у 6), гинекологическими заболеваниями воспалительного и невоспалительного генеза: цервицитом и цервикальной эктопией (у 19), эндометритом (у 6), аднекситом (у 11), урогенитальной инфекцией (у 10), герпетической и цитомегаловирусной инфекцией (по 6 пациенток), первичным и вторичным бесплодием (у 6), кистами яичников, эндометриозом и миомой матки (по 5 пациенток), аномалией матки (у 1), рубцом на матке после кесарева сечения (у 4), гиперандрогенией (у 4), медицинскими абортами от 1 до 5 (у 21). Беременность наступила после ЭКО у 1 пациентки. Беременность, закончившаяся антенатальной гибелью плода, у 26 сопровождалась угрозой прерывания, у одной - осложнилась истмико-цервикальной недостаточностью. 43 беременных в I-III триместрах получали лечение по поводу осложнений беременности или основного заболевания, в том числе 33 – стационарное, 18 из них – с повторной госпитализацией по месту жительства или в ГБУЗ МО МОНИИАГ. Антенатальная гибель плода наступила на догоспитальном этапе у 19 беременных. В стационаре антенатально погибли 36 плодов, в том числе 7 в течение первых суток после госпитализации беременной. Результаты клинического анализа крови (65), агрегатограммы (8), коагулограммы (37), гликемического профиля (20) беременных 1-й и 2-й подгрупп не имели значимых отличий.

4.1.2. Нозологические данные у беременных

Структура клинического диагноза беременных с антенатальными потерями лишь в немногих случаях позволяет определить нозологическую принадлежность патологии матери, как правило, подобная определенность касается диагностики тяжелой преэклампсии. В подавляющем большинстве изученных историй родов клинический диагноз представлен перечислением целого ряда нозологий, которые могут сочетаться друг с другом, комбинироваться, при этом - не иметь клинических проявлений, лишь ссылку на подобную патологию в анамнезе. Нозологический спектр беременных с антенатальными потерями представлен в таблице 12.

Таблица 12

Нозологический спектр беременных с антенатальной гипоксией плода

Шифр МКБ	Нозология	Подгруппа	
		1-я (n=16)	2-я (n=39)
O10	**Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период**		
O10.2	Существовавшая ранее почечная гипертензия…	0	1
O10.9	Существовавшая ранее гипертензия …неуточненная	4	3
O12	**Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии**		
O12.0	Вызванные беременностью отеки	1	4
O13	**Вызванные беременностью гипертензия без значительной протеинурии**	1	4
O14	**Вызванные беременностью гипертензия со значительной протеинурией**		
O14.0	Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести	3	7
O14.1	Тяжелая преэклампсия	6*	1
O16	**Гипертензия у матери неуточненная**	2	5
O23	**Инфекции мочеполовых путей при беременности**		
O23.0	Инфекции почек…	1	2
O24	**Сахарный диабет при беременности**		
024.0	Существовавший ранее сахарный диабет инсулинозависимый	2	4
O24.1	Существовавший ранее сахарный диабет инсулинонезависимый	0	1

O24.4	Сахарный диабет, возникший во время беременности	0	5
O98	**Инфекционные и паразитарные болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период**		
O98.3	Другие инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, …	2	4
O99	**Другие болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период**		
O99.0	Анемия, …	4	7
O99.1	Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунных механизмов,…АФС	2	2
O99.2	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушенияобмена веществ,… Болезни щитовидной железы ожирение	 2 3	 5 7
O99.4	Болезни системы кровообращения, …	1	2
O99.5	Болезни органов дыхания,…	0	2
O99.6	Болезни органов пищеварения, … Болезни печени Патология брюшной полости	 1 0	 5 2
O99.8	Другие уточненные болезни и состояния, … Болезни почек	 1	 6
O34	**Медицинская помощь матери в связи с установленной или предполагаемой аномалией органов таза**		
O34.8	Другие уточненные аномалии тазовых органов, …	0	2
O36	**Медицинская помощь матери при других установленных или предполагаемых патологических состояниях плода**		
O36.4	Внутриутробная гибель плода, ….	1	10

*точный метод Фишера, критерий χ^2 (2x2) $p<0,01$

Тяжелая преэклампсия характерна для беременных 1-й подгруппы, во 2-й встречаются более легкие формы данной патологии. В 1-й подгруппе тяжелая преэклампсия закончилась антенатальной гибелью плода во II триместре беременности в сроке 26 недель (у 2) и в III триместре в сроки 31-34 недели беременности (у 4), в том числе с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в сроке 33 недели. Преэклампсия средней степени тяжести с ранним началом в 22 недели беременности способствовала антенатальной гибели плода в 25-26 недель (у 1), еще у 2 беременных с преэклампсией средней степени тяжести внутриутробная смерть плода

последовала в сроке 36-37 недель, в одном из них с отслойкой плаценты. Последняя произошла и при преэклампсии легкой степени в 37 недель беременности. У 7 из 10 беременных преэклампсия развилась на фоне других заболеваний, которыми являлись существовавшая раннее артериальная гипертензия (у 4), гестационный пиелонефрит (у 1), сахарный диабет I типа (у 1), узловой эутиреоидный зоб (у 1), ожирение (у 1), гиперандрогения (у 1). Основными заболеваниями матери в 1-й подгруппе, в том числе комбинированными (сочетанными и конкурирующими), были также артериальная гипертензия (у 2), сахарный диабет I типа (у 1), аутоиммунный тиреоидит (у 1), герпетическая (ВПГ2), цитомегаловирусная и уреаплазменная инфекция (у 2), антифосфолипидный синдром (АФС) (у 1). Помимо сочетанных и конкурирующих заболеваний в клиническом диагнозе фигурировали: водянка беременных (у 1), пролапс митрального клапана 2 степени и непароксизмальная тахикардия (у 1), анемия (у 4), ожирение (у 2), АФС (у 1), варикозное расширение вен нижних конечностей (у 3), носительство HBsAg (у 1).

Во 2-й подгруппе преэклампсия тяжелой степени (у 1) привела к антенатальной гибели плода в сроке 37-38 недель беременности, средней тяжести (у 7) - закончилась антенатальной гибелью плода в сроках 32-36 недель (у 5) и 37-39 недель (у 2). Преэклампсия легкой степени имелась при доношенных сроках беременности 37-39 недель (у 3) и в 35-36 недель (у 1). В большинстве наблюдений преэклампсия развилась на фоне артериальной гипертензии (у 3), сахарного диабета I (у 4) и II типа (у 1) в стадии суб- и декомпенсации, хронического пиелонефрита (у 2), ожирения 3 степени и гипоталамического синдрома (у 1). Основными заболеваниями матери, в том числе комбинированными (сочетанными и конкурирующими), во 2-й подгруппе являлись также поликистоз почек и артериальная гипертензия почечного генеза (у 1), гестационный сахарный диабет (у 3), диффузный токсический зоб 2-3 степени с медикаментозной коррекцией (у 2), многоузловой эутиреоидный зоб (у 1), бронхиальная астма (у 2), анемия (у 3), открытый артериальный проток после хирургической коррекции (у 1), миокардитический кардиосклероз (у 1),

злокачественное новообразование яичника 3 стадии - дисгерминома с аднексэктомией в сроке 20 недель беременности (у 1), неполная перегородка матки (у 1), симфизит (у 1), ИППП – ВПГ 1,2 и ЦМВ-инфекция с признаками активации, хламидиоз, уреаплазмоз (у 4). Помимо сочетанных и конкурирующих заболеваний в клиническом диагнозе фигурировали: АФС (у 2), анемия (у 4), ожирение (у 7), пролапс митрального клапана (у 2), гестационный сахарный диабет (у 2), водянка беременных (у 4), субтотальная резекция левой доли щитовидной железы по поводу узлового зоба (у 1), многоузловой эутиреоидный зоб (у 1), хронический пиелонефрит (у 4), варикозное расширение вен нижних конечностей (у 1), холецистит, холангит, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь (у 3), хронический гепатит С в стадии ремиссии (у 1), носительство HCVAg (у 1), отдаленные последствия черепно-мозговой травмы (сотрясение головного мозга) (у 1), спаечный процесс в брюшной полости (у 2), миопия (у 9). В качестве единственного основного заболевания в клиническом диагнозе у 10 из 39 беременных фигурировала исключительно антенатальная гибель плода.

4.1.3. Показатели системной гемодинамики беременных

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) производилось однократно у 5 беременных в сроки 2,5 недели - 2 суток до антенатальной гибели плода. Исследование центральной гемодинамики (ЦГ) было выполнено у 11 беременных (24 исследования): у 5 - однократное, у 6 – от 2 до 4 исследований в динамике в сроки 4 недели - 1,5 часа до смерти плода.

Брадидиастолический тип кривой диагностирован у 4 беременных: у 3 - с тяжелой преэклампсией (2) и средней тяжести (1) в сроках 25-26 недель и 32-33 недели с ранним его началом - с 20 недель, у одной – в сроке 34-35 недель с высокой артериальной гипертензией почечного генеза, с поликистозом почек. Систолодиастолический тип кривой диагностирован у одной беременной с

сахарным диабетом I типа, преэклампсией средней тяжести и антенатальной гибелью плода в сроке 36-37 недель.

Во всех случаях динамического наблюдения отмечено изменение типа кровообращения беременных за 6-2 суток до наступления смерти плода: с гипо- и эукинетического на гиперкинетический (у 4), гипокинетического на эукинетический (у 1), эукинетического на гипокинетический (у 1), в последнем случае - с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в 33 недели беременности. Приближение момента смерти плода во всех случаях динамического наблюдения сопровождалось колебаниями значений общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), преимущественно снижением его с высоких значений, свидетельствующих о генерализованном спазме периферических сосудов (2011-2265 дин•с•см$^{-5}$) до умеренно повышенного, нормального (1000-1300 дин•с•см$^{-5}$) или пониженного (892 дин•с•см$^{-5}$). ОПСС было повышено в 70,8% исследований центральной гемодинамики (1326-2684 дин•с•см$^{-5}$).

4.1.4. Ультразвуковая биометрия плаценты и плода

Эхографическое исследование было выполнено у 46 из 55 беременных с антенатальной гипоксией плода (см. таблицу 13). Произведено 92 исследования ФПК, из них 25 – посмертные, в том числе у 5 беременных это было единственное исследование с констатацией антенатальной гибели плода, у 15 – второе и у 5 – третье или четвертое, интервал между первым и вторым исследованиями у 11 составлял от 4 до 17 недель. Беременным с антенатальной гибелью плода во II триместре (6) в сроки 23-27,5недель выполнены 10 исследований с интервалом 0,5-8 недель; у 23 беременных с антенатальной гибелью плода в III триместре в сроки 28-36 недель было произведено 54 исследования с интервалом 1-13 недель; у 17 беременных с антенатальной гибелью доношенного плода в сроки 37-40 недель - 28 исследований с интервалом 0,5-17 недель.

Все биометрические параметры плодов, погибших антенатально, соответствовали 30-60П, т. е. средним гестационным значениям (25-75П). Характерными явились отсутствие СЗРП в 47 наблюдениях (64,4%), СЗРП II-III отмечен в 14 (17,1%). Маловодие наблюдали в 42,7%, многоводие – в 15,9%. Степень зрелости плаценты в сроки, ближайшие к антенатальной гибели плода (не более чем за 2 недели до последней), была определена для 39 плацент.

Таблица 13

Эхографические показатели ФПК при антенатальной гипоксии плода

Биометрические параметры плода	Медиана (Me), нижний (q1) и верхний (q2) квартили	
	мм	П
Бипариетальный размер головки	Me=75 q1=62 q2=83	Me=34,15 q1=15,3 q2=51,8
Диаметр грудной клетки	Me=73,5 q1=63 q2=87,5	Me=44,9 q1=13,55 q2=68,55
Диаметр живота	Me=81 q1=64,5 q2=98	Me=43,1 q1=19,75 q2=73,1
Длина бедренной кости	Me=60 q1=47,5 q2=66,5	Me=61,3 q1=37,95 q2=74,6

СЗРП, кол-во исследований (n)	
СЗРП отсутствует	47
СЗРП I степени	12
СЗРП II степени	7
СЗРП III степени	7

Объем околоплодных вод, кол-во исследований (n)	
Маловодие	35
Многоводие	13

Степень зрелости плаценты, кол-во исследований (n)			
Ст. зрелости	23-28 нед	29-35 нед	36-40 нед
0-я	5	3	-
1-я	-	5	-
2-я	1	10	6
3-я	-	1	8

Достоверных отличий эхографических показателей ФПК по подгруппам антенатальных потерь не выявлено (см. таблицу 14). Однако биометрические параметры плодов 2-й подгруппы имели тенденцию к превышению таковых 1-й подгруппы, соответственно СЗРП отсутствовал у плодов 1-й подгруппы в 54,2%, а у плодов 2-й подгруппы - в 69,4% исследований. СЗРП II-III в 1-й подгруппе констатирован в 4 исследованиях (16,7%), во 2-й – в 10 (20,4%). Многоводие в 1-й подгруппе имелось в 3 исследованиях (13,6%), маловодие – в 11 (50%), во 2-й подгруппе соответственно в 10 (16,7%) и 24 исследованиях (40%).

Таблица 14

Эхографические показатели ФПК подгрупп антенатальных потерь

Биометрические параметры ФПК	Подгруппа	
	1-я	2-я
Бипариетальный размер головки, П	Me=32,95 q1=2,9 q2=44,5	Me=35,65 q1=16,45 q2=55,3
Диаметр грудной клетки, П	Me=31,1 q1=14,1 q2=57,9	Me=46,9 q1=13 q2=71,9
Диаметр живота, П	Me=39,35 q1=16,8 q2=69,4	Me=44,6 q1=21,25 q2=74,1
Длина бедренной кости, П	Me=50,6 q1=26,6 q2=66	Me=66,9 q1=43,4 q2=77,1
Толщина плаценты, П	Me=60,9 q1=29,35 q2=99,15	Me=53,9 q1=27,35 q2=81,4
СЗРП, кол-во исследований (n)		
СЗРП отсутствует	13	34
СЗРП I степени	7	5
СЗРП II степени	2	5
СЗРП III степени	2	5
Объем околоплодных вод, кол-во исследований (n)		
Маловодие	11	24
Многоводие	3	10

Степень зрелости плаценты, кол-во исследований (n)						
	23-28 нед		29-35 нед		36-40 нед	
Ст. зрелости	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
0	2	3	-	3	-	-
1	-	-	2	3	-	-
2	1	1	4	5	3	3
3	-	-	-	1	-	8

Me – медиана, q1-q2 – нижний и верхний квартили

4.1.5. Импульсная допплерометрия плаценты и плода

Допплерометрическое исследование было выполнено у 25 из 55 беременных с антенатальной смертью плода, до ее наступления им произведено 48 исследований кровотока ФПК (см. таблицу 15). Из 15 однократных исследований 8 выполнены за 6-1 неделю до наступления смерти, 7 – за 3-1последние сутки жизни плода. В динамике выполнено 33 исследования 9 беременным: 28 допплерометрий за 13,5-1 неделю до смерти плода и 5 – в последние сутки жизни плода. Характерными для антенатальных потерь явились повышенная резистентность артерий пуповины (Me=3,27) в сочетании с пониженной резистентностью средней мозговой артерии (Me=3,13).

Таблица 15

Допплерометрические показатели ФПК при антенатальной гипоксии плода

Показатели	Медиана (Me), нижний (q1) и верхний (q2) квартили
ЧСС плода уд/мин	Me=146 q1=140 q2=150
Систоло-диастолическое отношение (СД):	
- аорта (норма до 5,6)	Me=5,23 q1=5,07 q2=5,51
- артерия пуповины (норма II триместр 3-3,1, III триместр до 2,8)	Me=3,27 q1=2,655 q2=3,75
- средняя мозговая артерия (норма >3,5)	Me=3,13 q1=2,925 q2=3,73
- спиральные артерии матки (норма до 1,8)	Me=1,8 q1=1,695 q2=1,925

Допплерометрия, выполненная в последние сутки жизни плода (9 наблюдений) выявила у 3 критические значения показателей кровообращения в сроках 34, 35 недель и 37-38недель – нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины и высокую резистентность в аорте плода (5,98-8,12) в 2 из них; еще в 6 наблюдениях в сроках 31-39 недель - высокую резистентность в сосудах

пуповины (3,27-4,0), в том числе в сочетании с высокой резистентностью в аорте (5,65-8,2) (2), со снижением резистентности в средней мозговой артерии (2,8-3,35) (2), с повышенной резистентностью спиральных артерий (1,9-1,95) (1); лишь в одном наблюдении резистентность сосудов ФПК не превышала нормативных значений, а в средней мозговой артерии была понижена (3,05) в сроке 39,5 недель. Эпизоды «нулевого» диастолического кровотока в пуповине и аорте плода при повторных пятикратных исследованиях на протяжении 3 недель в сроки с 30 до 33 недель беременности были зафиксированы у одной беременной, отказывавшейся от экстренного родоразрешения, антенатальная смерть плода произошла в сроке 34 недель.

При анализе допплерометрических показателей ФПК по подгруппам антенатальных потерь (см. таблицу 16), «нулевой» или реверсный кровоток

Таблица 16

Допплерометрические показатели ФПК подгрупп антенатальных потерь

Показатели	Подгруппа	
	1-я	2-я
ЧСС плода уд/мин	Me=148 q1=133 q2=149	Me=145,5 q1=139 q2=150,5
Систоло-диастолическое отношение (СД):		
в аорте (норма до 5,6)	Me=5,39 q1=5,1 q2=6,99	Me=5,24 q1=5,4 q2=5,65
в артериях пуповины (норма II триместр 3-3,1, III триместр до 2,8)	Me=2,8 q1=3 q2=3,27	Me=3,21[bc] q1=2,22 q2=3,8
в средней мозговой артерии (норма >3,5)	Me=3,065 q1=1,285 q2=4,34	Me=3,35 q1=3,05 q2=4
в спиральных артериях (норма до 1,8)	Me=2,3[a] q1=1,67 q2=2,58	Me=1,9 q1=1,79 q2=1,99

Me – медиана, q1-q2 – нижний и верхний квартили
[a]критерий WMW, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Kruscall $p<0,05$

отмечен в обеих подгруппах в аорте, артериях пуповины и в средней мозговой артерии плода. Медиана СД в аорте соответствует нормативным показателям в

обеих подгруппах, при этом в 1-й подгруппе медиана СД в артериях пуповины ниже, чем во 2-й подгруппе (соответственно 2,8 и 3,21), а в спиральных артериях матки достоверно выше (соответственно 2,3 и 1,9). В средней мозговой артерии СД было снижено в обеих подгруппах (соответственно 3,065 и 3,35).

4.1.6. 3D-энергетическая динамическая допплерометрия

Трехмерное допплеровское исследование плаценты было выполнено однократно у 2 беременных в сроке 27,5 недель за 3 суток до антенатальной смерти и в сроке 30 недель за 8 суток до наступления смерти плода.

В первом из этих наблюдений в конце II триместра беременности нормоваскуляризация плаценты с умеренным снижением васкуляризации за счет плодово-плацентарного звена (V1- индекс васкуляризации 8,0-8,6 при нормативных показателях в центральной зоне 4,8-10,5, в парацентральной зоне 3,3-9,6, в краевой – 1,2-8,6; F1 – индекс кровотока 44,0-47,8; VF1- васкуляризационно-поточный индекс 4,2-4,4) соответствовала нормальным показателям кровотока в артериях пуповины (СД 2,61) и аорте плода (СД 5,24) при повышенной резистентности спиральных артерий матки (СД 2,21), асимметричной форме СЗРП II степени и маловодии. Этим показателям кровотока соответствовали повышенная масса плаценты (82П), зрелое для срока беременности ворсинчатое дерево с облитерационной ангиопатией и внутрисосудистыми септами, фиброзными изменениями стромы ворсин, тромботической васкулопатией, патологией базальной пластины и единичными мелкими инфарктами, плод массой 740г и длиной 30см.

Во втором наблюдении в сроке 30 недель беременности выявлена гиповаскуляризация плаценты (V1 1,8, F1 34,1; VF1 0,6), которой при допплеровском исследовании соответствовал МСХТ с увеличением толщины плаценты до 51-72мм, с критическими гемодинамическими показателями - «нулевым» диастолическим кровотоком в артериях пуповины на протяжении 14 суток (пять исследований при динамическом наблюдении с 28-29 до 30 недели

беременности), однократным «нулевым» диастолическим кровотоком в аорте плода и повышенной резистентностью (СД 6,18-8,08), однократным «нулевым» диастолическим кровотоком в средней мозговой артерии, повышенной резистентностью в спиральных артериях матки (СД 2,1-2,58). У плода при УЗИ были диагностированы асимметричная форма СЗРП I-II степени со снижением темпов прироста и двигательной активности, тощая пуповина, отек мозолистого тела, маловодие. При морфологическом исследовании был обнаружен МСХТ в виде слоистых масс фибрина толщиной до 4см, зрелое для срока беременности ворсинчатое дерево с гиповаскуляризвацией и фиброзом ворсин, внутрисосудистыми септами, тромботической васкулопатией, виллитом, с крупной межворсинчатой гематомой под базальной пластиной (3см).

4.1.7. Гормональный профиль ФПК

Гормональная функция ФПК была исследована у 26 из 56 пациенток с антенатальной смертью плода, у 10 из них – однократно: у 7 - в последнюю неделю жизни плода, у 3 – за 6-4 недели до наступления смерти плода. Определение уровня гормонов ФПК в динамике (по 2-10 исследований) проводилось 16 пациенткам. Мониторинг гормонов ФПК осуществлялся, начиная со сроков 13-16 недель беременности и продолжался на протяжении от 1-2 до 17-21 недель течения беременности, у 7 – до антенатальной смерти плода, у 9 - последнее исследование было произведено за 8-1,5 недели до антенатальной смерти. Перцентильный уровень гормонов ФПК при антенатальной смерти плода (см. таблицу 17), характеризуется средними значениями альфа-фетопротеина (М=43,5), прогестерона (М=46,5) и кортизола (М=45), тенденцией к снижению эстриола (М=26,6) и умеренным снижением плацентарного лактогена (М=21,5).

Таблица 17

Гормональный профиль ФПК (П) при антенатальной гипоксии плода

Гормоны ФПК	Медиана (Me), нижний (q1) и верхний (q2) квартили
Плацентарный лактоген	Me=21,5 q1=8,5 q2=42,35
Альфа-фетопротеин	Me=43,5 q1=21,25 q2=81,7
Прогестерон	Me=46,5 q1=38,1 q2=73,7
Кортизол	Me=45 q1=29,45 q2=71,35
Эстриол	Me=26,6 q1=2,9 q2=59,1

Однако при анализе гормональной функции ФПК по подгруппам антенатальных потерь выявляется комплекс отличий (см. таблицу 18). ФПК во 2-й подгруппе отличался от 1-й подгруппы повышенными уровнями плацентарного лактогена (Me=23,65 и Me=12,7, соответственно), кортизола (Me=54,5 и Me=31, соответственно) и эстриола (Me=41,65 и Me=5,75, соответственно). В отношении

Таблица 18

Гормональный профиль ФПК (П) подгрупп антенатальных потерь

Гормоны ФПК	Подгруппа	
	1-я	2-я
Плацентарный лактоген	Me=12,7 q1=6,6 q2=36,15	Me=23,65^{abc} q1=8,6 q2=50,6
Альфа-фетопротеин	Me=54,6 q1=43,4 q2=78,5	Me=37,6 q1=19,35 q2=83,25
Прогестерон	Me=46,3 q1=44,15 q2=67,6	Me=49,2 q1=38,1q2=79
Кортизол	Me=31 q1=27,5 q2=37	Me=54,5^{abc} q1=33,05 q2=75.4
Эстриол	Me=5,75 q1=0,6 q2=22,2	Me=41,65^{abc} q1=7,2 q2=60,5

Me – медиана, q1-q2 – нижний и верхний квартили;
^{a}критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, ^{b}критерий Смирнова, ^{c}критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$

сывороточного уровней прогестерона и альфа-фетопротеина статистически значимые различия между подгруппами отсутствовали.

4.1.8. Кардиотокограмма плода

Выполнено 75 кардиотокографических исследований у 21 плода: однократное – у 7, двукратное – у 5, 3 и более раз - у 9. Результаты данных кардиотокограмм (КТГ) представлены в таблице 19 и свидетельствуют об отсутствии резко выраженных отклонений расчетных показателей от нормативных. Вместе с тем отмечаются низкие минимальные значения низковолновой вариабельности (min=2), тенденция к снижению количества низких эпизодов (Me=7), уменьшению количества акцелераций 10 (Me=2) и акцелераций 15 (Me=0). Значительно снижен количественный показатель шевелений плода (Me=17), который, однако, является достаточно субъективным, зависящим от правильности их подсчета самой беременной.

Таблица 19

Показатели кардиотокографического исследования плода до последовавшей антенатальной гибели

Кардиотокографические показатели	Медиана (Me), нижний (q1) и верхний (q2) квартили
Базальный ритм	Me=138,5 q1=130 q2=151
Акцелерации 10	Me=2 q1=1 q2=4
Акцелерации 15	Me=0 q1=0 q2=2
Децелерации 20	Me=0 q1=0 q2=0,5
Высокие эпизоды	Me=4,5 q1=0 q2=10
Низкие эпизоды	Me=7 q1=0 q2=29
Низковолновая вариабельность	Me=6,7 q1=4.8 q2=9.3
Количество шевелений	Me=17 q1=6 q2=46

При отсутствии резко выраженных отклонений объективных расчетных показателей КТГ от нормативных клиническая оценка первых свидетельствует о неблагополучии плода в 1-й и во 2-й подгруппах - соответственно в 42,1% и 46,6% проведенных исследований с последовавшей антенатальной гибелью. Внутриутробное страдание плода, учитывая данные клинической оценки КТГ, наблюдали у 10 плодов за 11 суток - 2 часа до его антенатальной гибели, у 4 из них – при динамическом 10-3-кратном исследовании за 11 суток - 9 часов до внутриутробной смерти. Удовлетворительное состояние по результатам клинической оценки КТГ констатировано у 11 впоследствии антенатально погибших плодов (у 57,9% плодов 1-й подгруппы и у 53,4% - 2-й подгруппы), в том числе у 4 из них при исследовании за 48 - 11 часов до антенатальной гибели, у остальных – за 29 - 3 суток до наступления смерти, включая наблюдение с «нулевыми» диастолическими кровотоками в артериях пуповины и аорте на протяжении последнего внутриутробного месяца жизни плода с 30 до 34 недель.

4.2. Клинические особенности системы мать-плацента-плод при синдроме фетоплацентарной недостаточности разной степени тяжести с живым новорожденным

4.2.1. Особенности материнского анамнеза и течение беременности

Беременные 4-й группы с компенсированной ФПН были самыми молодыми (Me=24 года), как и во 2-й группе с критическим состоянием плода (Me=25 лет). Масса тела беременных 3-й группы с прогрессирующей ФПН значительно превышала таковой показатель в других группах (Me=82кг). Отличия показателей роста, прибавки массы тела за беременность не были статистически значимыми, как и наличие резус-отрицательной и I(0) группы крови, количество беременностей и родов в анамнезе (см. таблицу 20).

Таблица 20

Характеристика беременных с ФПН разной степени тяжести

Показатели	Группа			
	2-я (n=17)	3-я		4-я (n=17)
		а (n=6)	б (n=6)	
Возраст беременной, годы	Me=25 q1=23 q2=32,5	Me=32[ac] q1=24 q2=37	Me=32[abc] q1=28 q2=33	Me=24 q1=23 q2=28
Масса тела до беременности, кг	Me=58 q1=49 q2=74,5	Me=82[abc] q1=54 q2=114	Me=74 q1=68 q2=78	Me=60 q1=51 q2=70
Рост, см	Me=165 q1=156 q2=168	Me=166,5[b] q1=164 q2=168	Me=164,5 q1=162 q2=167	Me=164 q1=162 q2=168
Прибавка массы тела за беременность, кг	Me=10 q1=7 q2=13	Me=6 q1=5 q2=14,1	Me=8,3 q1=5,15 q2=12	Me=10,5 q1=9 q2=15
Беременность по счету	Me=2 q1=1 q2=3	Me=1 q1=1 q2=3	Me=2 q1=1 q2=2	Me=3 q1=1 q2=3
Роды по счету	Me=1 q1=1 q2=1	Me=1 q1=1 q2=1	Me=1 q1=1 q2=1	Me=1 q1=1 q2=2
Срок родов, недели	Me=32[abc] q1=31 q2=34	Me=35,5[abc] q1=33,5 q2=35,5	Me=32,5[abc] q1=29,5 q2=33	Me=38 q1=37 q2=40
Время пребывания в стационаре до родов, часы	Me=45[a] q1=4,5 q2=108	Me=672[abc] q1=216 q2=1008	Me=300 q1=72 q2=360	Me=120 q1=23 q2=312
Rh-кровь, n	3	2	2	3
0(I) группа крови, n	7	2	1	4

Me – медиана, q1, q2 – нижний и верхний квартили
в сравнении с 4-й группой [a]критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$

Акушерско-гинекологический анамнез беременных с клиническим синдромом ФПН разной тяжести был отягощен невынашиванием беременности с 1-3 самопроизвольными выкидышами во 2-й (у 4), 3-й (у 2) и 4-й (у 1) группах; антенатальными потерями – по 1 во 2-й и 3-й группах; 1-2 постнатальными потерями во 2-й группе (у 3), по 1 в 3-й и 4-й группах. Гинекологические

заболевания воспалительного и невоспалительного генеза имелись в анамнезе беременных всех групп: цервицит и цервикальная эктопия - у 6 во 2-й, у 7 - в 3-й и у 9 – в 4-й группах, аднексит (соответственно у 2, 3 и 1), урогенитальная инфекция (соответственно у 5, 2 и 6), первичное и вторичное бесплодие (соответственно у 1, 3 и 1), кисты яичников (соответственно у 1, 3 и 1), рубец на матке после кесарева сечения (соответственно у 2, 1 и 3 пациенток), эндометрит – у 1 3-й группы, герпетическая и цитомегаловирусная инфекция (по 1 пациентке в 3-й и 4-й группах), эндометриоз – (у 1) в 3-й группе, миома матки – (по 1) во 2-й и 3-й группах, аномалии матки – у 2 во 2-й группе и у 1 – в 4-й, гиперандрогения (по 2) – в 3-й и 4-й группах, а также 1-3 медицинских аборта - у 6, одной и 4 пациенток соответственно во 2-й, 3-й и 4-й группах.

Беременность наступила после ЭКО у 2 пациенток 3-й группы. У большинства беременность осложнялась угрозой прерывания (соответственно у 11, 6 и 12), истмико-цервикальной недостаточностью - по 1 беременной во 2-й и 4-й группах. Большинству беременных проводилось амбулаторное и стационарное лечение, назначалась терапия, направленная на улучшение маточно-плацентарного кровообращения (актовегин, реополиглюкин, кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота, эуфиллин, эссенциале, ксантинола никотинат, пирацетам, трентал, ингаляции гепарином). На стационарном лечении в I-III триместрах находились все беременные 2-й группы, половина из них – с повторной госпитализацией. Прогрессирующая ФПН (3-я группа) потребовала стационарного лечения во всех триместрах (прерывание по состоянию матери), наиболее длительной была госпитализация в этой группе по состоянию плода (до 52 суток). Подавляющее большинство беременных 4-й группы с компенсированной ФПН также находились на стационарном лечении (14 из 16). Результаты клинического анализа крови, агрегатограммы, коагулограммы, гликемического профиля беременных всех групп сравнения не имели значимых отличий.

4.2.2. Нозологические данные у беременных

Нозологический спектр беременных с клиническим синдромом ФПН различной тяжести представлен в таблице 21.

Таблица 21

Нозологический спектр беременных с ФПН разной степени тяжести

Шифр МКБ-10	Нозология	Группа			
		2-я (n=17)	3-я		4-я (n=17)
			а (n=6)	б (n=6)	
О10	**Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период**				
О10.2	Существовавшая ранее почечная гипертензия…	-	1	-	-
О10.3	Существовавшая ранее кардиоваск. и почечная гипертензия…	-	1	-	-
О10.9	Существовавшая ранее гипертензия …неуточненная	7	4	1	3
О12	**Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии**				
О12.0	Вызванные беременностью отеки	-	-	-	1
О13	**Вызванные беременностью гипертензия без протеинурии**	1	-	-	1
О14	**Вызванные беременностью гипертензия со значительной протеинурией**				
О14.0	Преэклампсия средней тяжести	2	4	-	5
О14.1	Тяжелая преэклампсия	8	1	6	1
О16	**Гипертензия … неуточненная**	4	-	-	1
О24	**Сахарный диабет при беременности**				
024.0	Существовавший ранее сахарный диабет инсулинозависимый	1	-	-	-
О24.4	Сахарный диабет, возникший во время беременности	-	1	-	-
О98	**Инфекционные и паразитарные болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период**				
О98.3	Др.инфекции, передающиеся половым путем, …	1	-	-	-

O99	**Другие болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период**				
O99.0	Анемия, …	-	-	-	2
O99.1	Другие болезни крови ..АФС	-	-	-	1
O99.2	Болезни эндокринной системы… , щитовидной железы Ожирение	1 -	- -	- 2	- -
O99.4	Болезни системы кровообращения..	-	-	-	1
O99.8	Другие уточненные ..болезни почек	1	-	2	4
043	**Плацентарные нарушения**				
043.8	Дисфункция плаценты	1	1	-	3
M32	**Системная красная волчанка**	-	-	-	3

У беременных с критическим состоянием плода (2-я группа, n=17) ведущей нозологией была преэклампсия тяжелой степени (у 8), у остальных - преэклампсия средней (2) и легкой (1) степени тяжести на фоне артериальной гипертензии, существовавшей ранее или неуточненной (у 11). В этой группе по 1 беременной страдали СД I типа, хроническим нефритом, многоузловым зобом с гипотиреозом. Прогрессирующая ФПН (3-я группа, n=12) также развилась преимущественно при преэклампсии тяжелой (у 7) и средней степени тяжести (у 4) на фоне существовавшей ранее артериальной гипертензии (у 7). Гестационный сахарный диабет имелся у 1 пациентки с прерыванием беременности по состоянию плода, по 2 пациентки с прерыванием беременности по состоянию матери страдали ожирением и хроническим пиелонефритом. Компенсированная ФПН (4-я группа, n=17) отличалась нозологическим спектром от предыдущих двух групп: тяжелая преэклампсия развилась у 1 беременной, средней – у 5 и легкой степени тяжести - у 1, отеки и протеинурия – у 2, на фоне существовавшей ранее или неуточненной гипертензии (у 4), системная красная волчанка (у 3), гестационного (у 1) и хронического пиелонефрита (у 3), анемии (у 2), антифосфолипидный синдром (у 1), болезней системы кровообращения – двустворчатого аортального клапана (у 1).

4.2.3. Показатели системной гемодинамики беременных

СМАД производили 7 беременным 2-й группы, одной из них за 20 недель, остальным в последние 1,5 недели до родоразрешения, 5 беременным группы 3а и 5 - группы 3б, одной из них за 5 недель, остальным – в последние 1,5 недели до родоразрешения, 3 беременным 4-й группы, одной из них за 5,5 недель, остальным – в последнюю неделю до родоразрешения – всего 21 исследование у 20 беременных.

Брадидиастолический тип кривой диагностирован у 16 беременных всех групп, нормальный тип – у 2 (группа 3а и 4-я), систолодиастолический – у 2 (2-я группа и группа 3б). У беременных 2-й группы брадидиастолическому типу кривой СМАД (6) соответствовали тяжелая и средней тяжести преэклампсия (3), артериальная гипертензия (4), заболевания почек (1); систолодиастолическому типу кривой СМАД (1) – тяжелая преэклампсия и артериальная гипертензия. У беременных группы 3а брадидиастолическому типу кривой СМАД (4) соответствовали преэклампсия средней и тяжелой степени (4) и артериальная гипертензия (4), нормальному типу кривой (1) – также преэклампсия средней тяжести и артериальная гипертензия. У беременных группы 3б брадидиастолическому типу кривой (4) соответствовали тяжелая преэклампсия (4), артериальная гипертензия (1), ожирение (1); систолодиастолическому типу (1) - тяжелая преэклампсия. У беременных 4-й группы брадидиастолическому типу кривой (2) соответствовали преэклампсия средней тяжести и артериальная гипертензия (2); нормальному типу кривой (1) – артериальная гипертензия.

Исследование ЦГ было выполнено одной беременной 2-й группы, 3 беременным группы 3а и 2 - группы 3б, 2 беременным 4-й группы (9 исследований за 0,5-5 недель до родов). Гипокинетический тип кровообращения с повышением ОПСС (1665-2276 дин•с•см$^{-5}$) и генерализованным спазмом периферических сосудов имелся у 2 беременных (во 2-й группе и 3а), эукинетический с повышением ОПСС (1592-1688 дин•с•см$^{-5}$) и генерализованным спазмом периферических сосудов - у 2 (в группе 3б и 4-й),

гиперкинетический с нормальным (1038-1333 дин•с•см$^{-5}$) и пониженным ОПСС (650 дин•с•см$^{-5}$) – у 3, в том числе у 2 группы 3а и одной - 4-й группы.

4.2.4. Ультразвуковая биометрия плаценты и плода

Эхографическое исследование было выполнено при критических состояниях плода (2-я группа, n=17) в сроки 25-27,5 недель (4), в сроки 30-35,5 недель (18); при декомпенсированной ФПН (3а группа, n=6) в сроки 26,5-35,5 недель (20); при прерывании беременности по тяжести преэклампсии (3б группа, n=6) в сроки 27 недель (1) и 28-34 недели (9); при компенсированной ФПН (4-я группа, n=17) в сроки 24-40 недель (28) – всего 80 исследований.

Самые низкие биометрические параметры плода (см. таблицу 22) были выявлены в 4-й группе с достоверными отличиями бипариетального размера головки (10П), диаметра грудной клетки (15,9П) и живота (10,9П) от 2-ей (соответственно 26,1П, 42,5П и 18,5П) и 3-й групп (18-26,75П, 19,1-20,5П и 20,1-15,15П). При этом в 4-й группе длина бедренной кости плода (54,25П) и толщина плаценты (71,3П) соответствовали средним значениям и достоверно превышали показатели 2-й группы (соответственно 44,5П и 39,4П) и 3а группы (43,6П и 42,85П). Во 2-й группе лишь диаметр живота был низким (18,5П), остальные показатели соответствовали коридору средних значений: бипариетальный размер головки на нижней границе (26,1П), остальные – приближались к медиане (39,4-44,5П).

Диаметр живота (10,9-20,1П) во всех группах ФПН был самым низким показателем, ниже средних значений. Диаметр грудной клетки также был ниже коридора средних значений в трех группах (15,9-20,5П), бипариетальный размер головки – в двух группах (10-18П), а еще в двух - на уровне нижней границы (26,1-26,75П). Длина бедренной кости (43,6-68,8П) и толщина плаценты (39,4-71,3П) во всех группах приближались к медиане.

СЗРП II-III во 2-й группе имелся в 55,6%, в 3а – 42,1%, в 3б – в 60%, в 4-й – в 64,3% исследований. СЗРП не был выявлен во 2-й группе в 22,2% , в 3б - в 10%,

Таблица 22

Эхографические показатели ФПК при ФПН разной степени тяжести

Эхографические показатели ФПК	Группа			
	2-я	3-я		4-я
		а	б	
Биометрические параметры, П (Медиана)				
Бипариетальный размер головки	26,1	18	26,75	10^{abc}
Диаметр грудной клетки	42,5	$19,1^{abc}$	20,5	$15,9^{abc}$
Диаметр живота	18,5	20,1	15,15	10,9
Длина бедренной кости	44,5	$43,6^{bc}$	$68,8^{ac}$	$54,25^{abc}$
Толщина плаценты	39,4	42,85	62,2	$71,3^{abc}$
СЗРП, кол-во исследований (n)				
СЗРП отсутствует	4	0	1	6
СЗРП I степени	4	11	3	4
СЗРП II степени	4	5	6	14
СЗРП III степени	6	3	0	4
Объем околоплодных вод, кол-во исследований (n)				
Маловодие	13	15	10	23
Многоводие	2	0	0	0
Степень зрелости плаценты, кол-во исследований (n)				
0	-	-	-	-
1	4	1	4	-
2	6	2	1	1
3	4	3	1	13

в сравнении со 2-й группой [a]критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$

в 4-й – в 21,4% исследований. Маловодие выявлено во 2-й группе в 59,1%, в 3а – в 75%, в 3б – в 100%, в 4-й – в 82,1% исследований, многоводие - лишь во 2-й группе в 9,1% исследований, в остальных группах оно не наблюдалось.

Во 2-й группе в сроках 25-35,5 недель 4 плаценты имели 3-ю степень зрелости (23,5%), в 3а группе в сроках 33-35 недель – 3 плаценты (50%), в 3б – 1 (16,7%), что могло свидетельствовать о преждевременном созревании. В 4-й группе 13 плацент (76,5%) имели 3-ю степень зрелости соответственно доношенным срокам беременности.

4.2.5. Импульсная допплерометрия плаценты и плода

Допплерометрическое исследование беременных 2-й группы уже при однократном определении выявило диастолический «нулевой» или реверсный кровоток в артериях пуповины - у 7, в одном из этих случаев и в аорте плода, а у 10 – при повторном 2-3-кратном исследовании на протяжении 1-1,5 недель. Повторные эпизоды или стойкий «нулевой» диастолический кровоток на протяжении 1-3 суток наблюдались в артериях пуповины, а также и в аорте плода во II триместре беременности в 26-27,5 недель (2), в III триместре 31-32,5 недели (2). Согласно результатам, приведенным в таблице 23, для 2-й группы, кроме такого критерия критического состояния плода как «нулевой» диастолический кровоток в артериях пуповины (Me=0), характерными явились повышение СД в аорте плода (Me=6,18) и в спиральных артериях (Me=2,105) с эпизодами

Таблица 23

Допплерометрические показатели ФПК при ФПН разной степени тяжести

Показатели	Группа			
	2-я	3-я		4-я
		а	б	
ЧСС плода уд/мин	Me=141 q1=132 q2=147	Me=146 q1=142 q2=148	Me=145 q1=138 q2=154	Me=146 q1=141 q2=149
Систоло-диастолическое отношение (СД):				
- аорта (норма до 5,6)	Me=6,18 q1=0 q2=7,1	Me=5,2 q1=4,83 q2=5,94	Me=5,1 q1=4,68 q2=5,42	Me=5,35 q1=5,11 q2=6,28
- артерия пуповины (норма II триместр 3-3,1, III триместр до 2,8)	Me=0 q1=0 q2=4,12	Me=3,48 q1=3,08 q2=3,82	Me=3,22 q1=2,66 q2=3,73	Me=3,375 q1=2,8 q2=3,7
- средняя мозговая артерия (норма >3,5)	Me=4,05 q1=1,275 q2=4,64	Me=3,91 q1=3,61 q2=4,55	Me=4,95 q1=4,775 q2=5,125	Me=3,48 q1=2,83 q2=4,145
- спиральные артерии матки (норма до 1,8)	Me=2,105 q1=1,84 q2=2,38	Me=2,18 q1=2,065 q2=2,315	Me=2,13 q1=2,065 q2=2,615	Me=2 q1=1,79 q2=2,09

Me – медиана, q1, q2 – нижний и верхний квартили

«нулевого» диастолического кровотока, последние были отмечены и в средней мозговой артерии, несмотря на нормальные средние значения (Me=4,05). 3-я и 4-я группы характеризуются нормальными значениями СД в аорте плода (Me=5,1-5,35) при наличии эпизодов повышенной резистентности (7,16-8,1), стойким повышением СД в артериях пуповины (Me=3,22-3,375) и спиральных артериях (Me=2-2,18), средними значениями СД в средней мозговой артерии (Me=3,48-4,95) с эпизодами снижения в 3а группе (3,12) и в 4-й группе (2,65).

4.2.6. 3D-энергетическая динамическая допплерометрия

Трехмерное допплеровское исследование выявило во 2-й группе ФПН гиповаскуляризацию и МСХТ в плаценте за 3 суток до экстренного родоразрешения в сроке 26 недель беременности при «нулевом» диастолическом кровотоке в артериях пуповины, аорте плода и спиральных артериях матки. Еще в 3 наблюдениях при критическом состоянии плода была выявлена гиповаскуляризация плаценты в сроках 31-33,5 недели беременности за 1-4 суток до родоразрешения. В 3-й группе прогрессирующей ФПН в 4 из 9 наблюдений гиповаскуляризация плаценты отмечена за 1,5-7 недель до родоразрешения, причем в 2 случаях динамического исследования она сменилась нормоваскуляризацией через 2-3 недели; гиперваскуляризация плаценты (1) отмечена за 1 сутки до прерывания беременности по тяжести преэклампсии в 34 недели беременности. В 4-й группе компенсированной ФПН гиповаскуляризацию наблюдали в 5 исследованиях у 4 беременных в сроки 36-40 недель, при динамическом наблюдении со сменой на нормо-(1) и гиперваскуляризацию (1); нормоваскуляризация исходно имела место еще у 5 пациенток, у одной из них в плаценте отмечены зоны гиперваскуляризации.

4.2.7. Гормональный профиль ФПК

Гормональная функция ФПК была исследована у 7 беременных 2-й группы в сроки 26-34 недели, в том числе в динамике - у 1; в 3-й группе – у 9 беременных в сроки 17-34 недели, в динамике – у 8; в 4-й группе – у 13 беременных в сроки 8-40 недель, в динамике – у 7, всего 214 исследований. Перцентильный уровень гормонов ФПК, представленный в таблице 24, характеризуется крайне низкими показателями во всех группах ФПН плацентарного лактогена (Me=2,2-5,8П) и эстриола (Me=0,6-1,45), повышенным уровнем альфа-фетопротеина в 3а группе (Me=78,9П) и пониженным в 3б группе (Me=22,6П), низким уровнем кортизола во 2-й группе (Me=15,9П), средними значениями прогестерона во 2-й и 3-й группах (соответственно Me=31,6П и Me=27,1-32,5П), а в 4-й группе – на уровне Me=57,3П.

Таблица 24

Гормональный профиль ФПК (П) при ФПН разной степени тяжести

Гормоны ФПК	Группа			
	2-я	3-я		4-я
		а	б	
Плацентарный лактоген	Me=2,35 q1= 1,25 q2=8,2	Me=2,7 q1= 0,6 q2=4,8	Me=2,2 q1=1,95 q2=8,9	Me=5,8 q1=2,05 q2=80,7
Альфа-фетопротеин	Me=36,9 q1= 20,4 q2=92,7	Me=22,6[abc] q1= 6,7 q2=66,8	Me=78,9 q1= 43,4 q2=99,1	Me=34,75[abc] q1= 17,5 q2=45,9
Прогестерон	Me=31,6 q1=31,6 q2=31,6	Me=32,5 q1=16,9 q2=43,8	Me=27,1 q1=17,25 q2=59	Me=57,3 q1=23,3 q2=95,2
Кортизол	Me=15,9 q1=15,9 q2=15,9	Me=35,2 q1=19,05 q2=67,85	Me=39,85 q1=26,2 q2=42,6	n=0
Эстриол	Me=1,45 q1=1,1 q2=3,65	Me=0,6 q1=0,3 q2=0,65	Me=0,7 q1=0,7 q2=1,1	Me=0,7 q1=0,2 q2=1,55

Me – медиана, q1, q2 – нижний и верхний квартили
в сравнении с 3б группой [a]критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$

4.2.8. Кардиотокограмма плода

Выполнено 335 кардиотокографических исследований: во 2-й группе 12 беременным в сроки 25-34,5 недели беременности, в динамике – 8, в 3а – всем 6 беременным в динамике в сроки 28-36 недель, в 3б – 5 беременным в сроки 28-34 недели, в динамике - 4, в 4-й группе – 15 беременным в сроки 34,5-40 недель, 4 – в динамике. Сравнительные результаты данных кардиотокограмм по группам ФПН, представленные в таблице 25, свидетельствуют о том, что 2-я и 3а группы

Таблица 25

Показатели кардиотокографического исследования плода при ФПН разной степени тяжести

Кардиотокографические показатели	Группа			
	2-я	3-я		4-я
		а	б	
Базальный ритм	Me=132^{abc} q1=125,5 q2=139,5	Me=133^{abc} q1=128 q2=138	Me=142,5 q1=129 q2=149	Me=142 q1=136 q2=148
Акцелерации 10	Me=2^{abc} q1=1 q2=6	Me=3,5^{abc} q1=2 q2=6	Me=5 q1=3 q2=6	Me=5 q1=3 q2=9
Акцелерации 15	Me=1^{ac} q1=0 q2=2	Me=1^{ac} q1=0 q2=2	Me=1^{ac} q1=0 q2=3	Me=12 q1=0 q2=3,5
Децелерации 20	Me=0 q1=0 q2=0	Me=0 q1=0 q2=0	Me=0 q1=0 q2=0	Me=0 q1=0 q2=0
Высокие эпизоды	Me=6 q1=5 q2=13,5	Me=8^{ac} q1=5 q2=17	Me=9,5 q1=6 q2=15	Me=7 q1=5 q2=13,5
Низкие эпизоды	Me=8^{abc} q1=0 q2=20	Me=0^{ac} q1=0 q2=11	Me=0^{ac} q1=0 q2=8	Me=4,5 q1=0 q2=12
Низковолновая вариабельность	Me=7,5 q1=5,9 q2=8,9	Me=7,85^{a} q1=6,5 q2=10,1	Me=8,45 q1=6,9 q2=10	Me=7,4 q1=6,25 q2=8,95
Количество шевелений	Me=25^{abc} q1=13,5 q2=40,5	Me=26^{abc} q1=16 q2=34	Me=31^{abc} q1=6 q2=53	Me=14 q1=5 q2=30

Me – медиана, q1, q2 – нижний и верхний квартили
в сравнении с 4-й группой [a]критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$

отличаются низким базальным ритмом (M=132-133), малым количеством акцелераций 10 (M=2-3,5), большим количеством низких эпизодов в группе критического состояния плода (M=8) ($p<0,01$). Во всех группах имеется тенденция к уменьшению количества акцелераций 15 (M=1), отсутствию децелераций (M=0), эпизоды снижения низковолновой вариабельности (min=1,4-4,4). Нормальный базальный ритм (M=142), достаточное число акцелераций (M=5-12) и отсутствие децелераций, меньшее количество шевелений плода (M=14) соответствуют компенсации ФПН в 4-й группе.

Внутриутробное страдание плода по данным клинической оценки КТГ, имелось у 3 плодов 2-й группы за 3-9 часов до родоразрешения в сроки 28-34 недели, у 2 группы 3а на протяжении последних 5 суток внутриутробной жизни в сроки 33-34 и 29-30 недель, у 4 плодов 4-й группы в сроки 37-40 недель беременности, у 2 из них на протяжении последних 5 суток внутриутробного периода, у одного – за 12 часов до рождения.

Заключение

Представленные данные, касающиеся клинических аспектов беременности и лабораторных показателей ФПК, свидетельствуют об отличительных особенностях состояния системы мать-плацента-плод в подгруппах антенатальных потерь и ФПН разной степени тяжести с живым новорожденным (см. таблицу 26, рисунки 36, 37).

В первой подгруппе антенатальных потерь основным заболеванием беременных являлась преэклампсия тяжелой степени с ранним началом (середина II триместра). Комплекс клинических признаков, предшествовавших антенатальной смерти плода, включал изменение гормональной функции ФПК со значительным снижением плацентарного лактогена (Me=12,7П) и эстриола (Me=5,75П) при нормальных показателях прогестерона и альфа-фетопротеина; повышенную резистентность в спиральных артериях (СД Me=2,3) в сочетании с низкой резистентностью средней мозговой артерии (СД Me=3,065), маловодие.

Во второй подгруппе антенатальных потерь комплекс клинических признаков, предшествовавших смерти плода, включал изменение гормональной функции ФПК с достоверно более высокими уровнями плацентарного лактогена (Me=23,65П), эстриола (Me=41,65П) и кортизола (Me=54,5П) при нормальных уровнях прогестерона и альфа-фетопротеина; повышенную резистентность артерий пуповины (СД Me=3,21) в сочетании с пониженной резистентностью средней мозговой артерии (СД Me=3,35). Для беременных этой подгруппы преэклампсия не являлась основным заболеванием, а определить последнее представляло значительные трудности в связи с отсутствием типичной клинической картины и перечня нозологий в клиническом диагнозе.

Таблица 26

Функциональные особенности ФПК при антенатальных потерях и ФПН с живым новорожденным

Функциональные показатели ФПК, медиана	Группа					
	1-я		2-я (n=17)	3-я		4-я (n=17)
	1-я подгруппа (n=16)	**2-я подгруппа (n=39)**		а (n=6)	б (n=6)	
Плацентарный лактоген, П	12,7[abc]	**23,65**	2,35[abc]	2,7[abc]	2,2[abc]	5,8
Кортизол, П	31[ab]	**54.5**	15,9	35,2	39,85	n=0
Эстриол, П	5,75[abc]	**41,65**	1,45[abc]	0,6[abc]	0,7[abc]	0,7[abc]
Бипариетальный размер головки, П	32,95	**35,65**	26,1	18	26,75	10
Диаметр грудной клетки, П	31,1	**46,9**	42,5	19,1	20,5[abc]	15,9
Диаметр живота, П	39,35	**44,6**	18,5[abc]	20,1	15,15[abc]	10,9
Длина бедренной кости, П	50,6	**66,9**	44,5[abc]	43,6	68,8	54,25
Толщина плаценты, П	60,9	**53,9**	39,4[a]	42,85	62,2	71,3
СД аорта (норма до 5,6)	5,39	**5,24**	6,18	5,2	5,1	5,35
СД артерии пуповины (норма II триместр 3-3,1, III триместр до 2,8)	2,8[ac]	**3,21**	0	3,48	3,22	3,375
СД ср.мозговая артерия (норма >3,5)	3,065	**3,35**	4,05	3,91	4,95	3,48
СД спир.артерии (норма до 1,8)	2,3[b]	**1,9**	2,105	2,18	2,13	2

2-я подгруппа антенатальных потерь в сравнении с 1-й подгруппой, 2-й, 3-й и 4-й группами, [a]критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, [b]критерий Смирнова, [c]критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$

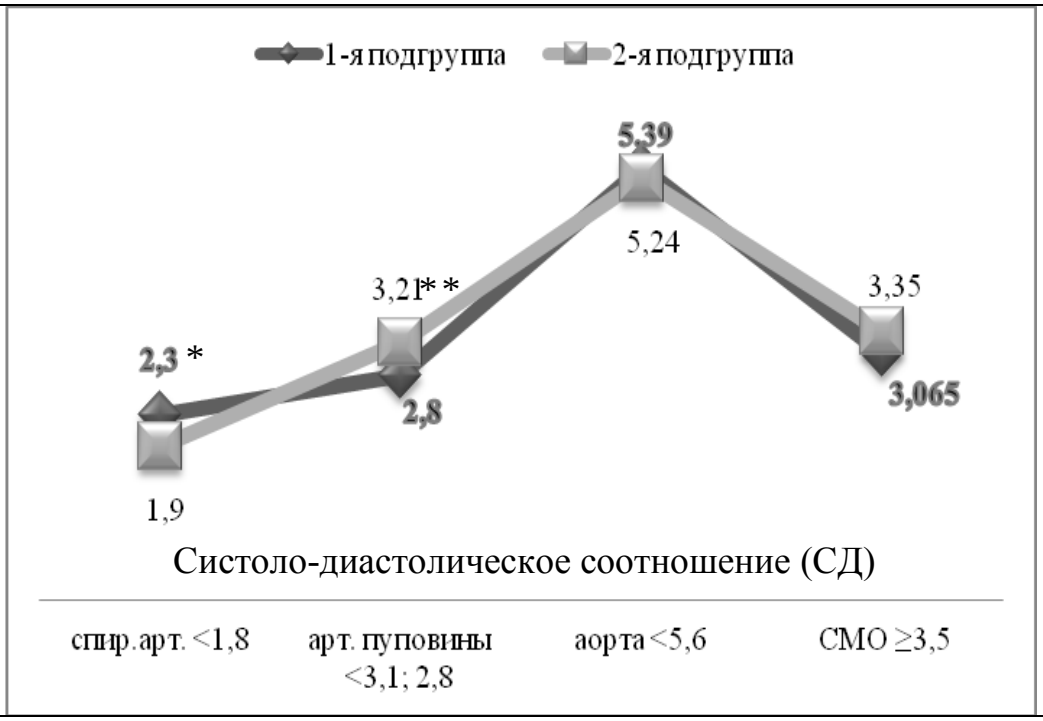


Рис. 36. Отличия допплерометрических показателей ФПК подгрупп антенатальной гипоксии: СД в спиральных артериях выше в 1-й подгруппе, в артериях пуповины – во 2-й подгруппе, снижено в средней мозговой артерии (СМО) плодов обеих подгрупп (по оси абсцисс указаны гестационные нормы СД)

У беременных обеих подгрупп антенатальной гипоксии определялся брадидиастолический тип кривой СМАД; приближение момента смерти плода сопровождалось колебаниями значений ОПСС, преимущественно снижением его с высоких значений, свидетельствующих о генерализованном спазме периферических сосудов до умеренно повышенного, нормального или пониженного; имелась тенденция к изменениям расчетных показателей КТГ: уменьшению количества акцелераций 10 (Me=2) и акцелераций 15 (Me=0) и увеличению количества низких эпизодов (Me=7) при значительном снижении количества шевелений плода (Me=17), при этом результаты 47% исследований за 11 суток-2часа до антенатальной смерти были расценены как признаки внутриутробного страдания плода.

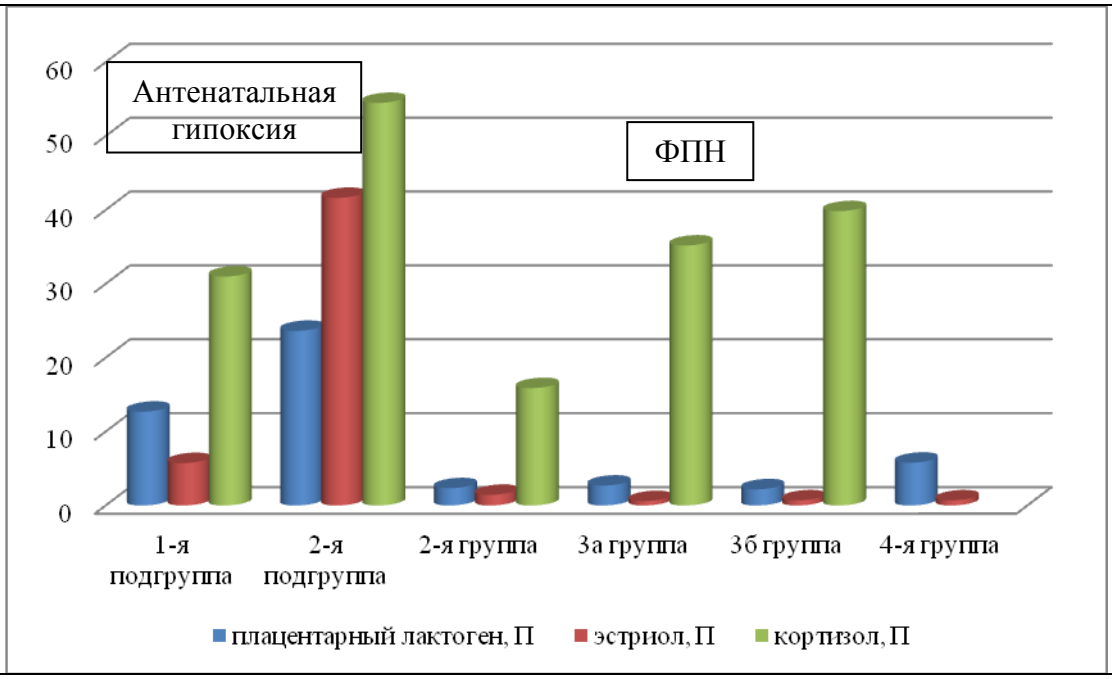


Рис. 37. Отличия гормонального профиля ФПК при антенатальной гипоксии и ФПН разной степени тяжести: самые высокие показатели плацентарного лактогена, эстриола и кортизола во 2-й подгруппе антенатальных потерь, снижены – в 1-й подгруппе, самые низкие показатели плацентарного лактогена и эстриола - во всех группах ФПН

К сложностям клинического обследования и трактовке его результатов следует отнести нормальные перцентильные уровни биометрических показателей антенатально погибших плодов (30-60П), отсутствие СЗРП в 70% и наличие СЗРП 2-3 степени в 15% исследований, как правило, нормальные уровни СД в аорте плода, в спиральных артериях матки, нормальные уровни прогестерона и альфа-фетопротеина, отсутствие при КТГ в 50% исследований признаков страдания плода.

Декомпенсированная ФПН (критическое состояние плода и прогрессирующая ФПН) с прерыванием беременности и живым новорожденным развивается преимущественно при тяжелой преэклампсии на фоне существовавшей ранее артериальной гипертензии с преобладающим брадидиастолическим типом кривой СМАД. Комплекс клинических признаков, предшествовавших критическому состоянию плода с «нулевым» диастолическим кровотоком в артериях пуповины

(Me=0), включал повышение СД в аорте плода (Me=6,18) и в спиральных артериях (Me=2,105) с эпизодами «нулевого» диастолического кровотока, последние имелись и в средней мозговой артерии, несмотря на нормальные средние значения (Me=4,05), с гиповаскуляризацией плаценты при динамическом 3D исследовании; крайне низкие показатели плацентарного лактогена (2,2-2,7П) и эстриола (0,6-1,45) при средних значениях уровнях прогестерона и резких колебаниях альфа-фетопротеина (22,6-78,9П); изменения КТГ - низкий базальный ритм (Me=132), малое количество акцелераций 10 (Me=2), увеличение количества низких эпизодов (Me=8).

Компенсированная ФПН с доношенной беременностью и благоприятным перинатальным исходом характеризуется низкими уровнями плацентарного лактогена (Me=5,8П) и эстриола (Me=0,7П) при средних значениях уровнях прогестерона, альфа-фетопротеина и кортизола, низкими биометрическими параметрами плода - бипариетальным размером головки (Me=10П), диаметром грудной клетки (Me=15П) и живота (Me=10П) при средних значениях длины бедренной кости (Me=54,25П) и толщины плаценты (Me=71,3П), наибольшей частотой СЗРП II-III степени и маловодия. Беременные данной группы самые молодые (Me=24года), без преобладания тяжелой преэклампсии в нозологическом спектре.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование впервые выявило две различные морфологические подгруппы плодовых потерь, а клинико-анатомические сопоставления позволили рассматривать эти подгруппы как два типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии, отличающихся патогенезом и танатогенезом. Каждый из типов имеет характерное сочетание материнских, плацентарных и плодовых факторов с соответствующей клинической картиной. Для первого типа характерна преэклампсия тяжелой степени с ранним началом, материнской васкулопатией - патологией сосудов базальной пластинки плаценты, маточно-плацентарной ишемией. Второй тип отличается незрелостью ворсинчатого дерева плаценты к сроку беременности и плодовой васкулопатией с тромбозом сосудов ворсин.

Наше обсуждение патогенеза антенатальной гипоксии с плодовыми потерями основано на современных представлениях о физиологии и морфологии ФПК, базирующихся на механизмах системного воспалительного ответа и толерантности к аллоантигенам. Физиологически протекающей беременности свойственны состояния стимуляции и активации эндотелия. Согласно современным представлениям, неосложненная беременность сопровождается состоянием обусловленного ею системного воспаления, которое включает острую фазу ответа с лейкоцитозом и активацию комплемента с каскадом реакций свертывающей системы, при этом ключевыми медиаторами локального и системного воспалительного ответа являются эндотелиальные клетки [133]. Стимуляция эндотелия характерна для I триместра нормально протекающей беременности и обеспечивает физиологическое формирование сосудистого взаимодействия в системе мать-плацента-плод, а активация эндотелия - для II и III триместров и обеспечивает компенсаторные механизмы, ответственные за гемореологический баланс в ФПК [29]. Механизм развития системной сосудистой адаптации при беременности связан с функционированием предшественников эндотелиальных клеток в популяции циркулирующих мононуклеарных гематопоэтических клеток, обладающих способностью активно

участвовать в ангиогенезе. В кровотоке эти предшественники дифференцируются в выстилающие просвет кровеносных сосудов эндотелиальные клетки и выделяют ростовые факторы, которые путем паракринной регуляции поддерживают функциональное состояние эндотелия, являясь клеточным резервуаром для замещения «стареющего» и «дисфункционального» эндотелия [2].

Основными параметрами матерей первого типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии являются генерализованная эндотелиальная дисфункция с вовлечением сосудистой системы беременной и материнской циркуляции в плаценте. В этом отношении нами представлены достоверные данные, что матерям первого типа свойственны тяжелая преэклампсия с ранним началом, поражение маточно-плацентарных сосудов с патологией базальной пластинки. Известно, что развитие эндотелиальной дисфункции в системе мать-плацента-плод закладывается в I триместре беременности вследствие изменения иммунного гомеостаза в области развивающегося плодного яйца и неполноценной инвазии трофобласта в стенку матки с нарушением гестационной перестройки спиральных артерий и локальной ишемии хориона, являющейся пусковым моментом повреждения эндотелия. Дисфункция сопровождается изменением уровня продукции эндотелиальных факторов в ФПК. В отличие от физиологически протекающей беременности наблюдаются нарушение эндотелийзависимой вазодилятации (снижение синтеза простациклина, оксида азота, брадикинина), повышение чувствительности сосудов к вазоактивным веществам, снижение тромборезистентных свойств сосудов (нарушение синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, гиперкоагуляция, ДВС), активация факторов воспаления (супероксидные радикалы, провоспалительные цитокины), дизрегуляция факторов роста (фактор роста плаценты, сосудисто-эндотелиальный фактор роста), повышение сосудистой проницаемости [29]. В условиях тяжелой преэклампсии существенно изменяются цитоархитектоника и функциональные свойства эритроцитов, 35% которых являются дискоцитами 6-10 классов - функционально неполноценными, со сниженным содержанием кислорода,

необратимо деформированных, предгемолитических, частично или полностью гемолизированных [69, 73]. Вероятно, изменения эритроцитов являются проявлениями гемолитической микроангиопатии вследствие генерализованной эндотелиальной дисфункции беременной. При преэклампсии свойственного для развития нормальной беременности возрастания в материнском кровотоке количества предшественников эндотелиальных клеток не наблюдается [2]. Несмотря на то, что патогенез преэклампсии остается недостаточно ясным, не исключается, что эндотелиальная дисфункция как часть генерализованной воспалительной реакции является маркером данного поражения, в которое вовлечены как материнская циркуляция в плаценте, так и материнская сосудистая система. Преэклампсия может являться кульминацией материнского системного воспалительного ответа, вызываемого непосредственно беременностью. Все воспалительные изменения, которые наблюдаются во время нормальной беременности, усиливаются при преэклампсии, а признаки заболевания включают не только эндотелиальную дисфункцию, но и весь расширенный стрессовый ответ, включая острую фазу ответа, метаболический эффект дислипидемии и возрастающей резистентности к инсулину. Раннее начало преэклампсии ассоциировано с нарушением плацентации, неадекватной или неполной трофобластической инвазией материнских спиральных артерий, увеличивающейся резистентностью маточных артерий и сосудов плацентарной области и задержкой роста плода. Как следствие ухудшения плацентации, оксидативный стресс и эндоплазматический ретикулярный стресс приводят к эндотелиальной дисфункции и воспалению. Происходит усиление активации циркулирующих нейтрофилов с повышением плацентарного и циркулирующего уровней провоспалительных цитокинов в сравнении с неосложненным течением беременности. Эндоплазматический ретикулярный стресс может быть связующим звеном между воспалительными и метаболическими поражениями, включая ожирение, резистентность к инсулину и диабет II типа. Все больше появляется сообщений, что преэклампсия представляет собой два отдельных патологических процесса, начинающихся на разном сроке беременности. У большинства

преэклампсия развивается в поздние сроки беременности и не сопровождается выраженными нарушениями плацентации и роста плода, раннее начало патологического процесса наблюдается реже, но с более тяжелыми осложнениями. Данные литературы подтверждают необходимость выделения ранней преэклампсии, дебютирующей до 34 недель, а в 46,5% - до 28 недель беременности, характеризующейся неполноценной инвазией трофобласта, нарушением ремоделирования спиральных артерий и плацентации, гипоксией тканей плаценты, патологическим кровотоком и задержкой роста плода, отсутствием компенсаторных механизмов и антенатальной гибелью плода в 8,8% случаев, повышением маркеров эндотелиальной дисфункции [40, 85, 91, 95]. Заболевания матери, ассоциированные с плацентарной дисфункцией, включая обусловленную беременностью гипертензию, инфаркты плаценты и задержку роста плода вследствие плацентарной недостаточности, именуют материнским плацентарным синдромом. Этиология последнего многофакторная и недостаточно ясная, при этом имеются общие патологические механизмы и предрасполагающие факторы риска. Все убедительнее становится предположение, что у таких женщин в последующем периоде жизни возможно развитие сердечно-сосудистых заболеваний [133].

Плацентарные параметры первого типа антенатальных потерь являются следствием маточно-плацентарной ишемии и нарушений маточно-плацентарного кровообращения (Рисунки 5-7, 33-35). Они характеризуются комплексом морфологических изменений, а именно, материнской васкулопатией с патологией базальной пластинки - нарушением гестационной трансформации спиральных артерий, острым атерозом, тромбозом, кровоизлияниями и ретроплацентарной гематомой, массивными инфарктами, накоплением межворсинчатого фибриноида, преобладанием преждевременного созревания ворсин, множественными синцитиальными узлами, низкой массой плаценты (12П). Плаценты этой группы макроскопически отличаются множественными очагами инфарктов, межворсинчатого тромбоза и фибриноида крупных размеров, занимающими центральные, парацентральные и краевые отделы диска,

захватывающими материнскую поверхность. Кроме того, только в данном типе антенатальных потерь была отмечена центральная отслойка плаценты с ретроплацентарной гематомой. Материнская васкулопатия в плацентах первого типа антенатальных потерь является частью генерализованной эндотелиальной дисфункции беременной. Локальная ишемия хориона вызывает развитие оксидативного стресса, активацию тромбоцитов и выброс вазоконстрикторных агентов, что соответствует стадии гиперактивации эндотелиальной дисфункции. Присоединение локального ДВС-синдрома и стойкой вазоконстрикции определяет стадию напряжения. Возникающие нарушения локального гемостаза приводят к тромбозу межворсинчатого пространства и стадии истощения эндотелиальной дисфункции. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока с напряжением, а в дальнейшем и истощением функциональных возможностей защитных систем в комплексе мать-плацента-плод, а также нарушения метаболической, трофической и гормональной функций плаценты [29, 31]. Оксидативный стресс провоцируются сосудистой мальперфузией и ишемической реперфузией. Он представляет собой основной компонент патофизиологии преэклампсии, приводящий к снижению клеточной пролиферации, повышению экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты, усилению апоптоза в плаценте [88]. Результатом последнего является образование в плацентах первого типа антенатальных потерь множественных синцитиальных узлов, являющихся конечным результатом жизни ворсинчатого цитотрофобласта и известных как изменения Tenney-Parker в различных вариантах - компенсаторном, апоптотическом, некротическом. Данные морфологические варианты синцитиальных узлов являются, вероятнее всего, последовательными стадиями их морфогенеза [147]. Установлено, что в условиях ишемии плаценты при преэклампсии повышенная плацентарная экспрессия эритропоэтина, выполняющего негемопоэтические функции, ассоциирована с активацией процессов клеточной пролиферации на фоне подавления программ про- и антиапоптоза клеток синцития, в последнем степень активности антипапоптотических программ резко снижена [16, 41]. Кроме того,

синцитиотрофобласт подвергается десквамации, увеличивается число фибриноидно-измененных ворсин [68]. Как известно, в патогенезе повреждения эндотелия сосудов имеет значение не только преэклампсия, но и тромбофилические состояния, врожденные и приобретенные. Васкулопатия децидуального и миометрального сегментов спиральных артерий проявляется некрозами гладких мышц стенок сосудов, инфильтрацией гистиоцитами, гиалинозом с накоплением эозинофильного материала в стенке сосуда и мононуклеарной инфильтрацией. Пролиферация интимы и гладкомышечных клеток вместе с повреждением эндотелия может приводить к тромбозу артерий децидуальной базальной пластины и инфаркту плаценты. Результатом тромбоза является некроз и кровоизлияние, которые клинически проявляются ретроплацентарной гематомой и отслойкой плаценты [130]. Преждевременное созревание наблюдается в плацентах при преэклампсии, при идиопатической задержке роста плода. Полностью зрелое ворсинчатое дерево с преобладанием терминальных ворсин в плацентах недоношенных незрелых плодов рассматривается как форма фето-плацентарной асинхронии, известная под названием «maturitas praecox placentae». Возможно, изменения плацентарной ткани представляют собой компенсаторный механизм регулирования неадекватного маточно-плацентарного кровотока, а не процесс ускоренного старения плаценты. Функциональное значение процесса созревания ворсин состоит в увеличении площади контакта трофобласта с материнской кровью, чтобы насколько возможно теснее сблизить материнскую и плодовую циркуляцию и обеспечить максимальную эффективность транспортной функции трофобласта [116]. Установлено, что преждевременное созревание плаценты не является простым отражением ее ускоренного развития, оно связано с серьезными сдвигами в последовательности этапов формирования ворсинчатого дерева и сопровождается выраженными клиническими признаками плацентарной недостаточности [4, 36]. Было показано, что в условиях гипоксии при преэклампсии структурными признаками терминальных ворсин плаценты являются уменьшение их среднего диаметра и толщины синцитиального покрова,

снижение экспрессии коллагена IV типа, вместо которого синтезируется коллаген преимущественно I типа, а также II, VI типов, нарастание экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), что свидетельствует о выраженных процессах деградации как в экстрацеллюлярном матриксе, так и в базальных мембранах синцитиотрофобласта [81, 83]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что наиболее зависимым от гипоксии является синтез коллагена I типа, экспрессия которого была крайне низкой при антенатальной гипоксии и критическом состоянии плода, наиболее стабильным – коллаген IV типа, наиболее вариабельным в зависимости от локализации – коллаген III типа (Рисунки 24-28). Преждевременное созревание с ускоренной сменой незрелых промежуточных ворсин зрелыми промежуточными и терминальными, с появлением все более мелких ворсин определяет вертикальную направленность ворсинчатого дерева, а массивные инфаркты и накопление фибриноида, содержащего коллагены I и IV типов - высокую плотность пространственной структуры со снижением объема межворсинчатого пространства плаценты первого типа антенатальных потерь (Рисунки 29, 30).

Параметры плода первого типа антенатальных потерь определяются хронической плацентарной дисфункцией со сниженным маточно-плацентарным кровотоком и редуцированным межворсинчатым пространством, приводящими к гипотрофии плода (4П) (Рисунок 33). По данным одного из последних обзоров, задержку роста плода, коррелирующую с уменьшением массы плаценты, связывают со снижением в последней уровня экспрессии белков Notch, представляющих собой систему рецепторов и лигандов из многократно повторяющихся фрагментов эпидермального фактора роста (EGF). Изменение клеточной локализации и значительное снижение экспрессии белков Notch в синцитиотрофобласте терминальных ворсин отмечено при умеренной и тяжелой преэклампсии [64]. Согласно нашим наблюдениям, комплекс клинических признаков, предшествовавших антенатальной смерти плода, включал изменение гормональной функции ФПК со значительным снижением плацентарного лактогена (12,7П) и эстриола (5,75П) при нормальных уровнях прогестерона и

альфа-фетопротеина (Рисунок 37). Функциональное значение человеческого плацентарного лактогена – человеческого хорионического соматомаммотропина, аналога гормона роста, участвующего в метаболизме матери и определяющего рост плода, еще не выяснено до конца. Известно, что этот пептид обладает слабой активностью стимуляции роста, основное его значение связывают с действием в качестве антагониста инсулина. Наличие плацентарного лактогена не сказывается на успешном завершении беременности, имеются многочисленные сообщения о доношенной беременности с благоприятным исходом у пациенток с крайне низким уровнем плацентарного лактогена или его отсутствием [116]. Низкий уровень плацентарного лактогена свидетельствует о низком уровне патогенетических факторов, стимулирующих рост плода - пролиферации ß-клеток с повышением уровня инсулина в крови беременной, мобилизации жирных кислот из депо матери и повышением уровня глюкозы в интересах растущего плода. Низкий уровень эстриола, как известно, оказывает стимулирующее воздействие на маточный кровоток, свидетельствует о снижении последнего вследствие дефицита продукции предшественника – дегидроэпиандростерона сульфата - надпочечниками плода и беременной. [116, 152]. Низкие уровни этих плацентарных гормонов могут быть обусловлены и ускоренным апоптозом синцитиотрофобласта преждевременно созревающего ворсинчатого дерева плаценты, при этом поддержание нормального уровня прогестерона, синтез которого осуществляется в синцитиотрофобласте, вероятно, определяется в наибольшей степени запасами холестерола в организме матери. Длительное снижение маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока эхографически проявлялось маловодием. Последнее обусловлено олигемией ФПК, т.к. любые патологические условия, препятствующие мочеобразованию и мочеотделению плода, уменьшают объем амниотической жидкости с серьезными последствиями для развития плода. В течение второй половины беременности значительное количество амниотической жидкости является производным мочи плода. Временные параметры начала образования мочи неизвестны, вместе с тем, предполагают, что оно начинается с морфологической зрелости первого

нефрона на 10-й неделе беременности, а новые нефроны формируются до 36 недели беременности [166]. Характерное для первого типа повышение СД в спиральных артериях отражает васкулопатию базальной пластинки (Рисунок 36). Отмеченные при допплерометрии эпизоды повышения резистентности аорты (СДmax=8,08), сосудов пуповины (СДmax=3,96) в сочетании с низкой резистентностью средней мозговой артерии (СД Me=3,065) и эпизодами «нулевого» диастолического кровотока в этих сосудах, вероятно, отражают декомпенсацию кровообращения ФПК с критическим снижением объема циркулирующей крови, резким снижением тонуса сосудов микроциркуляторного русла и секвестрацией в них крови, с шунтированием кровотока, что характерно для шоковых состояний. При своевременно купированном приступе гемодинамического криза острая сердечная недостаточность может приобрести затяжной характер, когда периоды относительной стабилизации кровообращения чередуются с коллапсами, свидетельствующими о присоединении недостаточности периферических сосудов [70]. Этим гемодинамическим кризам, по-видимому, и соответствовали периоды внутриутробного страдания плода по клинической оценке КТГ в 42% исследований за 11 суток - 2 часа до антенатальной гибели. Плоды данного фенотипа погибали в 33-34 недели беременности вследствие острой (отслойка плаценты) или хронической плацентарной дисфункции, основной нозологией у них была антенатальная гипоксия. Непосредственной причиной антенатальной смерти являлась прогрессирующая ишемия, обусловленная снижением маточно-плацентарного, внутриплацентарного и как следствие – плацентарно-плодового кровотока с гиповолемией и гипоксией плода. Следует отметить, что результаты наших исследований согласуются с концепцией терминальных состояний, изложенных в классической монографии Н.К. Пермякова «Патология реанимации и интенсивной терапии». Различным типам умирания присущи некоторые общие закономерности с теми коррективами, которые привносит основной патологический процесс, обусловивший терминальное состояние. Коррективы в наблюдавшихся нами антенатальных потерях связаны с преобладанием у

внутриутробного плода анаэробного метаболизма и наличием материнско-плацентарно-плодового кровообращения. Остановка сердца плода с наибольшей вероятностью наступала вследствие остро возникающего «синдрома малого выброса» с резким снижением систолического объема левого желудочка. В патогенезе этого синдрома, приводящего к остановке сердца, согласно Н.К. Пермякову, могут иметь значение как интра-, так и экстракардиальные факторы, а непосредственным механизмом остановки сердца независимо от этиологии является фибрилляция желудочков и асистолия. Из числа интракардиальных факторов остановки сердца возможны острое нарушение коронарного кровообращения (острая коронарная недостаточность), остро возникшие нарушения внутрисердечной проводимости с деструктивными изменениями проводящей системы сердца в виде кровоизлияний в пучок Гиса, набухания клеток и коагуляционного некроза волокон проводящей системы. Экстракардиальные факторы остановки сердца могут представлять собой резкие изменения ионограммы. Клинически остро возникший «синдром малого выброса» протекает по типу левожелудочковой недостаточности, которая может закончиться остановкой сердца, что в патологоанатомическом отношении соответствует картине внезапной смерти. При вскрытии наряду с признаками поражения сердца (ишемия и другие) обнаруживается обильное количество жидкой крови в полостях сердца, крупных артериальных и венозных стволах, в том числе внутриорганных, венозное полнокровие внутренних органов [70]. Преждевременная отслойка плаценты приводит к острой антенатальной гипоксической кардиопатии с нарушением кровообращения миокарда в виде застойного полнокровия капиллярного русла с крупноочаговыми диапедезными кровоизлияниями и выраженным отеком стромы в ритмогенной зоне сердца [6]. Согласно нашим данным, антенатальный танатогенез первого типа обусловлен не только отсутствием увеличения объема циркулирующей крови соответственно росту и развитию плода, но критическим уменьшением этого объема, внезапным ухудшением сократительной деятельности миокарда, в сочетании с колебаниями общего периферического сопротивления сосудов беременной, преимущественно

снижением его с изменением типа кровообращения, которые мы наблюдали за 6-2 суток до наступления смерти плода. Антенатальная гипоксия проявлялась признаками шока - жидким состоянием крови в полостях сердца и крупных сосудов, геморрагическим диатезом с кровоизлияниями в серозных оболочках, шунтированием крови с депонированием в микроциркуляторном русле внутренних органов и головного мозга.

Материнские параметры второго типа антенатальных потерь характеризуются отсутствием определенной клинической картины и основной нозологии, в частности преэклампсии тяжелой степени, и наличием ряда заболеваний, включающих сахарный диабет I, II типов и гестационный, патологию щитовидной железы, печени, предполагающих аутоиммунное поражение и иммунную основу конфликта матери и плода, в каждом четвертом случае основным заболеванием являлась «Антенатальная гибель плода». Как известно, при беременности толерантность к аллоантигенам является эволюционным механизмом, обеспечивающим выживание вида, а отторжение является патологической реакцией. Аллогенные антигены, наследуемые от отца, определяют статус плода как генетически и иммунологически чужеродного организму матери. Гуморальный ответ в аллогенных системах имеет две составляющие: специфическую, опосредованную антителами против молекул HLA и против антигенов группы крови, и условно неспецифическую, представленную аутоантителами. Классические антигены HLA в норме не экспрессируются клетками трофобласта, которые имеют контакт с аллогенными клетками матери. Вопросы как связаны обнаруживаемые в циркуляции анти-HLA-антитела с развитием осложнений при беременности, остаются дискуссионными в иммунологии репродукции [21]. При беременности отсутствует активность цитотоксического действия Т-лимфоцитов, запрограммированных на уничтожение клеток, экспрессирующих отцовские антигены гистосовместимости. Тем не менее, очевидно наличие антиплодового иммунитета в виде антител, образующихся в конце беременности при попадании крови плода в циркуляторное русло матери [134]. Регуляторные Т-клетки представляют

основное клеточное звено, обеспечивающее формирование и поддержание иммунной толерантности и иммунного гомеостаза в периферических тканях организма беременной. Эти клетки различаются по происхождению, тимусному или периферическому, по фенотипу и механизму действия, в частности, подавляют развитие аутоиммунитета, ограничивают иммунный ответ на чужеродные антигены [87]. Стимуляция иммунного ответа плода на антигены чужеродного материала, поступающие из организма матери в плацентарный кровоток, осуществляется дендритными клетками плаценты, которые представляют антиген «наивным» To лимфоцитам и определяют их дифференциацию в Th1 или Th2 лимфоциты. Презентация антигена плоду, осуществляемая путем миграции дендритных клеток через сосудистый эндотелий ворсинчатого хориона в условиях дисфункции плаценты, может способствовать преимущественной дифференцировке «наивных» To лимфоцитов в клетки с фенотипом Th2 – антенатальному «программированию» аллергического фенотипа [18].

Плацентарные параметры второго типа антенатальных потерь - это незрелость плаценты к сроку беременности, отек ее составных компонентов, множество плацентарных макрофагов и очагов эритробластоза в капиллярах, патология плодовых сосудов ворсин с эндотелиальной дисфункцией в виде облитерационной ангиопатии, внутрисосудистых септ, тромботической васкулопатии (обтурирующие и пристеночные тромбы, геморрагический эндоваскулит, стромальный кариорексис) (Рисунки 8-11, 33-35). Этиология, патогенез и значение незрелости плаценты к сроку беременности до сих пор остаются невыясненными, несмотря на имеющиеся в научной литературе многочисленные описания морфологических вариантов незрелости ворсин и нозологий, ассоциированных с ними. Данный феномен под наименованием «maturitas retardata placenta» связывается с асинхронным созреванием плаценты и плода (Becker, 1963, 71, 75). Имеется сложная классификация незрелости ворсин, базирующаяся на предполагаемых конкретных сроках беременности, с которых начинается задержка созревания ворсин (Kloos и Vogel, 1968). По мнению H.Fox,

маловероятно развитие незрелости ворсин из-за нарушения созревания плода, они редко наблюдаются в плацентах женщин с преэклампсией, маточно-плацентарная ишемия не является значимым этиологическим фактором. Незрелость ворсин не является и следствием нарушения перфузии, поскольку признаки незрелости отсутствуют в ворсинах, ставшими бессосудистыми вследствие тромбоза плодовой артерии. При задержке созревания ворсинчатого дерева отмечается относительно высокая частота гипоксии плода и задержка роста плода, незрелость ворсин - относительно частая причина мертворождения, однако многие новорожденные с незрелыми плацентами имеют нормальные вес и рост для срока беременности [116]. Задержка созревания ворсин встречается в части плацент женщин с диабетом, относительно часто – при резус-несовместимости, наблюдается также при сифилитической инфекции плаценты, в отдельных плацентах при анэнцефалии, при синдроме Дауна плода и даже при неосложненной беременности [102, 104, 116]. Нарушение созревания («фетализацию») плаценты при антенатальной смерти неясной этиологии выделяли В.И. Грищенко и А.Ф. Яковцова в монографии «Антенатальная смерть плода» (1978). Авторы определяли этот процесс «сохранением элементов, свойственных незрелой плаценте первой половине беременности» и считали его наиболее характерным для эритробластозов, сахарного диабета, аномалий плода и последа, а также подчеркивали, что «незрелые элементы в последах в норме никогда не бывают так широко представлены, как в описанных группах» [12]. Патологическая незрелость плаценты, констатированная в 17 из 30 случаев «синдрома внезапной смерти плода» при доношенной беременности, была расценена только как косвенная причина мертворождаемости [35]. Отставание созревания ворсинчатого дерева плаценты на 2-4 недели от срока гестации с преобладанием ворсин промежуточного типа отмечено в трети наблюдений беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), при этом в структурах плаценты наблюдается выраженное в различной степени повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП), видимо, обусловленное наличием НДСТ и закономерно сопровождающееся повышенным

протеолизом элементов внеклеточного матрикса, приводящего к нарушениям морфологии и функции плаценты [28]. Патологическая незрелость плаценты выявлена в 80% исследований при наследственной и приобретенной тромбофилии с вариантами эмбриональных, недифференцированных и дифференцированных промежуточных ворсин, диссоциированного созревания котиледонов, с отеком стромы ворсин и дистрофически измененными плацентарными макрофагами, уменьшением количества капилляров в редуцированных терминальных специализированных ворсинах, обусловленным снижением экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста [17, 19, 20, 52]. Доминирование ворсин промежуточного типа с отеком, умеренной васкуляризацией стромы и уменьшением количества боковых ветвей отмечено при заболеваниях щитовидной железы у матери – хроническом аутоиммунном тиреоидите, смешанном и узловом зобе [65, 66]. Различные варианты патологической незрелости ворсин при преобладании варианта диссоциированного созревания котиледонов диагностировали при хроническом пиелонефрите и сахарном диабете I типа [82]. Нарушение созревания с диссоциацией развития ворсинчатого дерева плаценты – группами незрелых ворсин с отечной стромой и повышенным числом крупных клеток со светлыми ядрами – наблюдали в плацентах ВИЧ-инфицированных матерей, как получавших, так и не получавших специфическую антиретровирусную терапию [30]. Особенностью структурной организации плаценты при различных формах туберкулеза легких у беременных в сроки 37-40 недель была незрелость ворсин с диссоциированным созреванием котиледонов, вариантом промежуточных дифференцированных и недифференцированных ворсин, в сочетании с избыточным образованием межворсинчатого фибриноида [93]. Результаты клинических исследований указывают на увеличение в современных условиях частоты НДСТ, эндокринных заболеваний, инфекций, передающихся половым путем, способствующих формированию плацентарной недостаточности на ранних сроках беременности и приводящих к наиболее тяжелым последствиям для плода и новорожденного [59, 60]. Множественные макрофаги ворсин, имеющиеся в

раскрытых стромальных каналах, как мы полагаем, являются не только признаками незрелости ворсинчатого дерева плаценты к сроку беременности, а одной из основных морфологических структур, инициирующих патогенез 2-го фенотипа антенатальных потерь. По мнению С.А. Селькова и О.В. Павлова (2007) плацентарный макрофаг - клетка Кащенко-Гофбауэра - является одной из центральных фигур гестационного процесса, формируя фактически единственную значимую популяцию иммунокомпетентных клеток в строме хориальных ворсин, которые могут составлять до 40% всех нетрофобластных клеток. Плодовое происхождение макрофагов ворсин хориона в настоящее время не вызывает сомнений, они выявляются в строме ворсин через 3-4 недели после оплодотворения, их дифференцировка из мезенхимальных клеток стромы начинается одновременно с ангиогенезом в ворсинах хориона. По мере созревания последних в них формируются стромальные каналы, содержащие скопления клеток Кащенко-Гофбауэра, а в III триместре беременности с увеличением числа коллагенсинтезирующих фибробластов система каналов редуцируется и макрофаги свободно погружены в коллагеновый матрикс. С прогрессированием беременности макрофаги в строме ворсин приобретают антигенпрезентирующую способность, что является свидетельством их функционального созревания, также как вакуолизация и увеличение размеров. Предполагается, что последние отражают активный захват клетками больших количеств жидкости. Клетки Кащенко-Гофбауэра вырабатывают ряд ростовых факторов на протяжении всей беременности: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор роста эндотелия сосудов, экспрессируют классические антигены главного комплекса гистосовместимости, причем экспрессия антигенов II класса является характерным признаком их активирования. Особое внимание привлекает экспрессия макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNFa) и интерлейкины (IL-6), которые могут вызвать эндотелиальную дисфункцию [84]. Увеличение численной плотности клеток Кащенко-Гофбауэра при хроническом пиелонефрите связывают с их фагоцитарной функцией в интересах защиты плода

от микроорганизмов. При сахарном диабете увеличение доли ворсин, содержащих клетки Кащенко-Гофбауэра и увеличение численной плотности ворсинчатых макрофагов объясняют процессами перестройки экстрацеллюлярного матрикса ворсин с повышенной экспрессией матриксной металлопротеиназы-9 [82]. Клетки Кащенко-Гофбауэра обеспечивают защиту плода от антигенного воздействия поглощением комплексов антиген-антитело. Однако иногда при попадании клеток крови плода в кровоток матери образуются антитела к плодовым эритроцитам, лейкоцитам и тромбоцитам, притом высокий уровень этих антител приводит к поражению плода. Мишенью материнских антител могут быть и фосфолипиды плода. Антифосфолипидный синдром до сих пор остается сложной диагностической и лечебной проблемой. Некоторые варианты этого заболевания с наличием антител к специфическим липидам препятствуют прогрессированию беременности, причем механизмы, лежащие в основе ее нарушения, остаются неясными, несмотря на многолетия исследований [134]. Антитела к аннексину V, фосфолипид-связывающему белку, известному как плацентарный антикоагулянтный протеин (PAP-1), наиболее часто встречаются при системной красной волчанке, артериальных и венозных тромбозах, привычном невынашивании беременности, внутриутробной гибели плода [92, 115, 137, 165]. Таким образом, множество ворсинчатых макрофагов в незрелой к сроку плаценте следует расценивать в качестве маркера иммунного конфликта матери и плода любой этиологии. Именно персистенция макрофагов ворсин вызывает повреждение эндотелия плодовых сосудов ворсин, эндотелиальную дисфункцию ФПК, возможно, и самого плода. Наличие в капиллярах ворсин элементов экстрамедуллярного кроветворения может быть следствием ангиопатии плодовых сосудов ворсин с проявлениями гемолитической микроангиопатии. Пространственная структура плаценты второго типа отличается разреженностью рисунка, низкой плотностью, спиралевидным и хаотичным расположением ворсинчатого дерева вследствие незрелости и отека стромы с увеличением объема ворсин, нарушением физиологического дихотомического деления. У женщин, страдающих сахарным диабетом I типа, в плацентах наблюдаются ангиопатия и

избыточная васкуляризация ворсин с пролиферацией клеток эндотелия, многорядностью эндотелиоцитов, низкой его функциональной активностью, утолщением стенок сосудов вследствие отложений в них патологических иммунных комплексов [22]. Активация процессов ангиогенеза в ворсинах плаценты при гестационном сахарном диабете и сахарном диабете I типа документирована повышением уровня экспрессии VEGF и его рецепторов в терминальных и стволовых ворсинах, сопровождающимся пролиферацией эндотелиальных клеток [98]. Нарушения созревания ворсинчатого хориона (по типу промежуточных незрелых ворсин и диссоциированного нарушения созревания) сопровождаются значимым увеличением удельного объема сосудов в стволовых и промежуточных ворсинах [94]. Снижение кровотока в артерии пуповины, которое при незрелости плаценты отмечают и другие авторы, может быть обусловлено ангиопатией ворсин с перекалибровкой сосудов [37]. Как известно, тромбофилия сопровождается плодовой тромботической васкулопатией (ПТВ). Тромбозы крупных плодовых сосудов могут развиваться в результате передачи плоду гомозиготной или смешанной гетерозиготной высокого или среднего риска тромбофилии. ПТВ начинается с окклюзирующих тромбов в ветвях пупочных артерий, которые приводят к образованию бессосудистых ворсин в нижележащих отделах бассейна этого сосуда. ПТВ может развиться при АФС с IgG антителами, которые проникают через плацентарный барьер в циркуляцию плода. Другими условиями, ассоциированными с ПТВ, являются сахарный диабет, анатомические аномалии, истинные узлы пуповины, оболочечная локализация последней, обвитие пуповиной, перинатальные заболевания печени, дискордантные двойни. ПТВ с вовлечением 40-60% массы плаценты может привести к гибели плода. Другим осложнением ПТВ является эмболизация из тромботического очага в организм плода, как правило, в головной мозг и почки [130, 170]. Предложены следующие критерии ПТВ: 15 или более бессосудистых ворсин в срезе, минимальным критерием ПТВ являются 10 или менее мелких очагов из 3-5 бессосудистых ворсин. Сведения о частоте ПТВ малочисленны, указывается о частоте ПТВ на уровне 3-10 на 1000 плацент.

Относительно высокая частота ПТВ отмечена в плацентах мертворожденных – 14% и от матерей с сахарным диабетом – 10%. Повышенная частота данной патологии при сахарном диабете матери представляет определенный интерес. В частности отмечается, что тромбоз почечной вены относительно часто наблюдается при аутопсии новорожденных от матерей с сахарным диабетом, высказывается мнение о возможной склонности к тромбозу у детей от таких матерей. В некоторых случаях ПТВ может быть следствием тромбофилии плода. Что касается связи между материнской тромбофилией и тромбозом плодовых артерий плаценты, то она не подтверждается. Современные данные свидетельствуют о том, что значительной разницы в частоте ПТВ при наличии тромбофилии плода и при отсутствии ее не установлено, в том числе и в случаях сочетания тромбофилии плода с тромбофилией матери. При наличии последней убедительные свидетельства о более частом развитии ПТВ также отсутствуют. Следует отметить, что тромбоз плодовой артерии приводит к редукции популяции функционирующих ворсин. Плацента способна при ненарушенной материнской циркуляции легко справиться с потерей до 30% ворсин, поэтому неудивительно, что тромбоз единичной плодовой артерии не имеет значения для функционирования плаценты при доношенной беременности, поскольку такое поражение приведет к потере кровоснабжения не более чем 5% ворсин. Большее значение имеют множественные тромбы. Имеются наблюдения плацент от «свежих» мертворожденных, в которых от 40 до 50% ворсин были выключены из кровоснабжения вследствие тромботической окклюзии многих стволовых артерий. Наличие признаков организации тромбов свидетельствовало о том, что тромбообразование предшествовало антенатальной гибели. В связи с этим можно предположить, что функциональная потеря значительной части популяции ворсин является значимой для потери плода. Действительно, множественные тромбы, изолирующие от кровоснабжения до 30% популяции ворсин, ассоциированы с неблагоприятными исходами для плода [116]. Некоторые исследователи указывают на важное значение патологии фетальных сосудов при нарушении созревания ворсинчатого дерева для перинатального поражения ЦНС [36].

Тромбозы в плаценте могут быть маркерами тромбозов в сосудистой системе плода, сопровождаться поражениями его головного мозга вследствие тромбоза церебральных сосудов. Исследования новорожденных с клинической картиной неонатальной энцефалопатии подтвердили, что наличие плодовой тромботической васкулопатии является независимым фактором риска развития энцефалопатии. Имеются также сообщения и об ассоциации между ПТВ и тяжелыми неонатальными поражениями печени, включая случаи обструкции нижней полой вены и синдрома Бадда-Киари [116]. Бессосудистые ворсины считаются прямым признаком тромбоза плодовой циркуляции, даже без обнаружения явного тромба в просвете сосуда. Пристеночные тромбы встречаются чаще, чем обтурирующие просвет сосуда. Пристеночные фибриновые тромбы в плодовых сосудах плаценты (подушкообразные массы фибрина на интиме) микроскопически идентичны таковым в системе легочных артерий при легочной гипертензии. Слоистые массы фибрина располагаются на интиме сосуда и выбухают в его просвет в виде «подушек», иногда их относят к пристеночным тромбам. Выраженной обструкции сосуда обычно не наблюдается. Иногда в основании тромботических масс в интиме находят отложения, напоминающие мукополисахариды в виде слабо базофильного материала, отделяющего мышечный слой от эндотелия. В старых очагах могут быть кальцификаты. Природа «подушкообразных выбуханий» фибрина на интиме сосудов плаценты недостаточно ясна - то ли это организованные пристеночные тромбы, то ли ранняя стадия тромбоза. Тромбы и пристеночные массы фибрина наиболее часто встречаются в венах плодовой поверхности и крупных стволовых артериях. Часто под ними определяются пристеночные, интрамуральные тромбы. Вероятно, сначала образуются пристеночные наложения фибрина, а затем после некоторого расширения сосуда и подъема давления развивается дегенерация эндотелиальной выстилки и формируется тромб. Тромбы могут формироваться при нарушении кровотока по пуповине, что в первую очередь касается венозной циркуляции. Предрасполагающими к тромбозу условиями наиболее часто являются длинная пуповина, ее повышенная извитость, истинные узлы пуповины,

обвитие последней, оболочечное прикрепление пуповины. Механическая обструкция пуповины прежде всего приводит к компрессии пупочной вены, т.к. она более уязвима, чем артерии. Окклюзия тока крови в венозной циркуляции приводит к застою, венозному стазу, увеличению внутрисосудистого давления, повреждению эндотелия и тромбозу [102]. Геморрагический эндоваскулит (ГЭВ) является результатом разрыва и экстравазации плодовых эритроцитов в стенку сосуда с кровоизлиянием, фрагментацией эритроцитов и наличием в просвете сосуда ядерно-цитоплазматического детрита [130]. Геморрагический эндоваскулит, который выделен Sander (в 1980 году) как различные степени и комбинации разрыва стенок сосудов стволовых ворсин, кровоизлияния в стенки стволовых сосудов с фрагментацией эритроцитов, облитерация капилляров ворсин, тромбоз сосудов стволовых ворсин, дегенерация и фрагментация клеток эндотелия капилляров и экстравазация эритроцитов в строму ворсин. Полагали, что этот вид сосудистых поражений ассоциирован с широким спектром материнских и плодовых осложнений беременности, наиболее часто обнаруживается в плацентах мертворожденных и, возможно, является посмертным изменением. Последующие исследования показали, что большинство (>80%) случаев ГЭВ ассоциировано с мертворождениями, причем такие поражения могут развиться и при последующих беременностях. В плацентах живорожденных ГЭВ обычно очаговый, нередко наблюдается при виллите неясной этиологии, тромбозе сосудов хориальной пластины, фиброзе ворсин, эритробластозе или инфарктах. В плацентах мертворожденных частота ГЭВ повышается прогрессивно с увеличением интервала между гибелью плода и родоразрешением. Эти данные позволили предположить, что ГЭВ, вероятно, представляет собой неспецифическую реакцию на тромботическую окклюзию сосудов стволовых ворсин или на прекращение плодового кровотока; возможно, иногда ГЭВ является предшественником фибромышечного склероза [116]. ГЭВ тесно связан с другим видом поражения – виллезным стромальным кариорексисом, который проявляется дегенерацией ядер и кариорексисом в клетках стромы и капилляров. Указывается, что он является промежуточным или

ранним этапом бессосудистых ворсин. Поскольку стромальный кариорексис и ГЭВ имеют общие патологические черты, оба ассоциированы с тромбозом и являются последствием, осложнением тромбоза, то полагают, что это одна и та же патология. При этом ГЭВ отводится ведущая роль в перинатальных потерях. В сущности ГЭВ представляет собой микроангиопатию, которая этиологически и морфологически имеет сходство с гломерулопатией при гемолитико-уремическом синдроме [102]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что ГЭВ как одно из морфологических проявлений эндотелиальной дисфункции сосудов ворсин - плодовой тромботической васкулопатии - является достоверной особенностью второго типа антенатальных потерь.

Параметры плода второго типа антенатальных потерь отличаются от таковых первого типа, прежде всего, значительно более высокими весо-ростовыми показателями с медианами массы и длины 12П и 69П соответственно (Рисунок 33). Комплекс клинических признаков, предшествовавших антенатальной смерти, включал изменение гормональной функции ФПК с повышенными (по сравнению с первым типом) уровнями плацентарного лактогена (23,65П), эстриола (41,65П) и кортизола (54,5П) при нормальных уровнях прогестерона и альфа-фетопротеина (Рисунок 37). Повышение соматометрических показателей плода второго типа, по нашему мнению, с одной стороны определяется повышенным уровнем плацентарного лактогена, действующего как гормон роста, а с другой – приводящего к гипергликемии беременной с увеличением массы и роста плода. Последнее в известной степени напоминает патогенез макросомии плода при сахарном диабете беременной, с разницей в этиологии гипергликемии матери. Однако независимо от причины гипергликемии беременной, кроме повышенных весо-ростовых показателей у плода закономерно могут развиваться гиперплазия и гипертрофия островков Лангерганса и другие морфологические признаки, характерные для диабетической фетопатии, которые и были нами выявлены у 25% плодов второго типа. К проявлению фетопатии этого типа антенатальных потерь при доношенных сроках беременности, по-видимому, следует отнести обнаруженную нами

тканевую незрелость надпочечников с отсутствием зональной дифференцировки дефинитивной коры и иммунной системы с несформированным корковым и мозговым веществом тимуса, нечеткими границами лимфоидных узелков селезенки. Источником повышенного уровня плацентарного лактогена может являться избыточная по сравнению с первым типом клеточная масса синцитиотрофобласта ворсин незрелой плаценты. Инициирующим моментом патогенеза второго типа антенатальных потерь, вероятно, является иммунный конфликт матери и плода. Этиология иммунного конфликта может быть различной – возможно любое взаимное антигенное воздействие как со стороны плода, так и со стороны беременной, включая антигены крови плода, антитела матери при аутоиммунных заболеваниях, при наличии у нее очагов гематогенной инфекции и другие. Для развития иммунного конфликта характерны более поздние сроки антенатальных потерь (36 недель) с возрастающей вероятностью поступления в кровоток матери в поздние сроки беременности элементов крови плода и клеточных мембран – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, фосфолипидов, с массированной ответной антигенной атакой и образованием комплексов антиген-антитело. Вне зависимости от природы плодовых и материнских антигенов и антител дальнейшая схема патогенеза определяется биологической целесообразностью: антигены, антитела, их комплексы поглощаются иммунокомпетентными клетками Кащенко-Гофбауэра, которые подвергаются пролиферации в ответ на этот стимул и экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости, факторы роста, провоспалительные факторы. Именно иммунной атакой и объясняется резкое увеличение количества клеток Кащенко-Гофбауэра в незрелых плацентах второго типа, более значительное, чем их количество в физиологически незрелой плаценте при сроке беременности менее 36 недель. Экспрессия клетками Кащенко-Гофбауэра факторов роста и провоспалительных факторов препятствует физиологическому созреванию ворсин и способствует развитию в них эндотелиальной дисфункции. Последняя проявляется клинически достоверным повышением СД в артериях пуповины (Me=3,21) по сравнению с первым типом (Рисунок 36). Статистически

достоверное снижение кровотока в артерии пуповины выявлено у женщин с преобладанием недифференцированных промежуточных ворсин, при этом не было статистически достоверных различий между индексами резистентности в сосудах ФПК в группах с различным строением ворсинчатого дерева – нормальном строении ворсин, дефиците терминальных ворсин, варианте хаотично склерозированных ворсин, преобладании дифференцированных промежуточных ворсин. Данный допплерометрический признак оказался наиболее характерным для варианта недифференцированных промежуточных ворсин [36]. Изменение пуповинного кровотока при инсулинзависимом сахарном диабете выявлено в 100% наблюдений: неблагоприятным признаком начальных нарушений состояния плода являлось повышение СД соотношения кровотока в артерии пуповины выше 2,8, при этом в 80% наблюдений имелась незрелость ворсинчатого дерева (патологическая незрелость ворсин, диссоциированное развитие котиледонов) [72]. Эпизоды повышения СД в аорте (СДmax 8,2) в сочетании с понижением СД в средней мозговой артерии (Me=3,35) также могут отражать декомпенсацию кровообращения ФПК с резким снижением тонуса сосудов микроциркуляторного русла и секвестрацией в них крови, с шунтированием кровотока, что характерно для шоковых состояний. Компенсаторные реакции в форме перераспределения кровотока направлены прежде всего на поддержание жизненно важных функций головного мозга и проявляются в полной мере лишь при медленном умирании. Централизация кровотока в направлении головного мозга резко ухудшает условия микроциркуляции в других системах организма, что сопровождается нарастанием метаболического ацидоза и грубых нарушений структуры и функции клеток паренхиматозных органов [70]. Антенатальная гибель плодов второго типа наступала позже на 2,5 недели по сравнению с первым и в каждом пятом случае не имела убедительных причин. Следует отметить, что и причины антенатальной гибели плода при сахарном диабете матери с присущими этой нозологии незрелостью ворсин, плацентомегалией и диабетической фетопатией до сих пор неясны. Характерно, что внутриутробная смерть, ассоциированная с незрелостью ворсинчатого дерева, обычно наступает внезапно, без предшествующих

признаков внутриутробной гипоксии. Данный факт не считается противоречащим концепции о гипоксии как причине смерти, поскольку подобную акушерскую ситуацию можно сравнить с декомпенсацией других органов [36]. М.А. Курцер и соавт. (2011г) предложили использовать термин «синдром внезапной смерти плода» при отсутствии клинических проявлений страдания плода во время беременности и причин его гибели при патологоанатомическом исследовании. Основанием для выделения этого синдрома явились результаты клинико-анатомического анализа 30 антенатально погибших доношенных плодов, причина смерти которых не была установлена, причем клинические проявления гипоксии плода во время беременности не наблюдали, у 17 (55%) из них имелась патологическая незрелость плаценты. Этот синдром, по мнению исследователей, многофакторный, как и синдром внезапной смерти младенца, в основе его патогенеза предполагаются острая сердечно-сосудистая недостаточность, не исключается возможность генетических нарушений, приводящих к патологическим расстройствам, обусловливающим внезапную смерть плода [35]. Терминальное состояние плодов второго типа имеет ряд особенностей, выстраивающихся в последовательные этапы танатогенеза и объясняющих морфологическую картину. Характерные для второго типа повышенные массы незрелой плаценты и плода, отек стромы ворсин и внутренних органов свидетельствуют о гиперволемии в ФПК с эндотелиальной дисфункцией плодовых сосудов, застойными явлениями, декомпенсацией кровообращения, вероятнее всего, с прижизненным транссудатом в серозных полостях, со значительно более выраженными посмертными изменения плодов. Последние являются, вероятно, результатом прижизненных дистрофических и некробиотических изменений органов в условиях нарастающих гипоксии и ацидоза с последующим аутолизом. Ускоренный распад углеводов с быстрой утилизацией их запасов из гликогеновых депо организма является определенным свойством более или менее длительного терминального периода любой этиологии. Шоку свойствен ускоренный выброс гликогена из печени. Нарастающий ацидоз и выбрасываемые в кровоток биологически активные

вещества вызывают парезы и параличи сосудов системы микроциркуляторного русла, что приводит к нарушению проницаемости сосудистых стенок, сгущению крови, стазам, тромбообразованию, периваскулярному отеку и кровоизлияниям, увеличению массы органов, чаще всего легких, печени, головного мозга, миокарда. В этих же органах наблюдаются и дистрофически-некробиотические изменения паренхиматозных клеток, усиливающиеся по мере увеличения продолжительности циркуляторной гипоксии. Вследствие застоя крови и нарушения проницаемости капилляров возникают периферические отеки и водянка полостей. Паралич периферических сосудов еще больше усугубляет первичную слабость сократительной функции миокарда, что может закончиться остановкой сердца [70]. Плацентарная сосудистая гипертензия, обусловленная увеличением объема сосудистого русла плаценты, спазмом артериол ворсин, приводит к развитию хронической недостаточности сердечной деятельности плода – хронической гипоксической кардиопатии [6]. Последняя у второго типа антенатальных потерь проявлялась отеком стромы миокарда, нарушением параллельной организации и сегментацией кардиомиоцитов. В итоге развиваются типичные патоморфологические проявления хронической недостаточности кровообращения: анасарка, водянка серозных полостей, застойное венозное полнокровие печени, почек, селезенки, дистрофические изменения паренхиматозных органов, отек головного мозга, метаболические повреждения миокарда, которые могут повлечь за собой острую сердечную недостаточность, асистолию [6, 9, 89]. Таким образом, у плодов второго типа на фоне постепенно нарастающих гиперволемии, циркуляторной недостаточности и ацидоза, компенсируемых на каком-то временном этапе усиленным кроветворением с эритробластозом внутренних органов и материнско-плацентарным кровообращением, развиваются дистрофические и некробиотические изменения тканей, приводящие к полиорганной недостаточности и срыву компенсаторных процессов с остановкой сердца. О тяжелой степени расстройств гемодинамики плода, приводящих к резким нарушениям функции органов и систем организма и возможно, об определенной длительности терминального состояния плодов

второго типа может свидетельствовать высокий в сравнении с первым типом уровень кортизола – стрессового ответа. Последний обусловлен продукцией практически всеми структурными компонентами плаценты кортикотропин-рилизинг гормона, воздействующего и на повышение уровня эстриола. На основании клинической оценки КТГ признаки страдания плода второго типа имелись в 46,6% проведенных исследований за 8 суток-2 часа до антенатальной гибели. У остальных (53,4% исследований) результаты клинической оценки КТГ за 49суток-40 часов до антенатальной гибели плода свидетельствовали о его удовлетворительном состоянии. Следовательно, продолжительность терминального периода составляет с наибольшей вероятностью не более 2 суток, в которые развивается декомпенсация полиорганной недостаточности. В связи с этим, нельзя исключить возможности, что КТГ, произведенная в этот критический период жизни плода, позволила бы выявить страдание последнего.

Во всех случаях динамического наблюдения за 6-2 суток до наступления смерти плода отмечено изменение типа центральной гемодинамики беременных: с гипо- и эукинетического на гиперкинетический (у 4), гипокинетического на эукинетический (у 1), эукинетического на гипокинетический (у 1). Приближение момента смерти плода сопровождалось колебаниями значений общего периферического сопротивления сосудов, преимущественно снижением его с высоких показателей, свидетельствовавших о генерализованном спазме периферических сосудов (2011-2265 дин•с•см$^{-5}$), до умеренно повышенного, нормального (1000-1300 дин•с•см$^{-5}$) или пониженного (892 дин•с•см$^{-5}$). Клинические наблюдения показали, что гипокинетический тип кровообращения у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией является прогностическим критерием внутриутробной гипоксии и тяжелой асфиксии плода [38].

Один из самых сложных вопросов касается периода формирования изменений ФПК - прижизненного или посмертного. Считается, что при внутриутробной гибели плацента в структурном отношении остается достаточно сохранной в течение 24 часов. С прекращением кровообращения плода развиваются весьма

характерные гистологические изменения, а именно, многочисленные синцитиальные узелки на поверхности ворсин, которые могут быть ошибочно приняты за проявления плацентарной гипоксии различной степени выраженности, увеличение числа клеток цитотрофобласта и утолщение базальной мембраны, выраженный фиброз стромы, спадение капилляров и фибромышечный склероз артерий стволовых ворсин с сужением и облитерацией их просвета, разрывы интимы с депонированием эритроцитов плода в медии плацентарных сосудов, в редких случаях может наблюдаться отек ворсин, а также очаги дистрофического обызвествления [61, 116]. К посмертным изменениям относят и наличие небольшого объема геморрагического жидкого содержимого в серозных полостях плода в сроки от 2 до 7 суток после внутриутробной гибели, расцениваемого в качестве умеренной степени мацерации. Прижизненное накопление жидкости в серозных полостях внутриутробного плода связывают прежде всего с мальформациями сердечно-сосудистой и лимфатической систем, водянкой плода, болезнями обмена, имеются наблюдения асцита у плода при сахарном диабете матери, при анемии плода и многоводии без признаков иммунного конфликта, преходящего асцита [139, 155, 180]. Выявленные нами достоверные различия фенотипов антенатальных потерь по морфологическим изменениям плаценты при одинаковой экспозиции мертвого плода в матке (М=24 часа) свидетельствуют в пользу прижизненного формирования структурных изменений. Эти морфологические особенности определяются различными патогенетическими механизмами: у одних - генерализованной эндотелиальной дисфункцией матери, приводящей к гиповолемии и ишемии ФПК, у других – эндотелиальной дисфункцией и ангиопатией в незрелой плаценте с гиперволемией ФПК, декомпенсацией кровообращения плода. Результаты клинико-лабораторных исследований подтверждают единство патогенетических механизмов формирования и развития дисфункции ФПК при беременности, осложненной преэклампсией и на фоне сахарного диабета, в основе которых лежат нарушения гемостаза и поражение стенки сосудов. Преэклампсия характеризуется нарушением баланса между коагуляционной активностью крови и естественными

антикоагулянтами – снижением концентрации эндогенного гепарина и активности антитромбина III. Перинатальным потерям при беременности на фоне сахарного диабета предшествует снижение агрегационной активности тромбоцитов [11].

Патогенез и тип антенатальных потерь определяют дисхрония ворсинчатого дерева плаценты с преждевременным (первый тип) или замедленным (второй тип) его созреванием и эндотелиальная дисфункция с поражением сосудистой системы матери (первый тип) или плодовой сосудистой системы ворсин (второй тип). Зрелость и особенности строения ворсин плаценты определяются патологией беременной – предшествовавшими заболеваниями матери и осложнениями беременности.

Клинико-морфологические особенности ФПК с критическим состоянием плода и прогрессирующей ФПН с рождением живого новорожденного (соответственно 2-я и 3-я группы собственных наблюдений) имеют значительное сходство с таковыми первого типа антенатальных потерь. В патогенезе изменений ФПК ведущее значение имеет основная нозология беременной – тяжелая преэклампсия с ранним началом, генерализованная эндотелиальная дисфункция в организме матери. В сравнении с первым типом эти группы также характеризуются преобладанием преждевременного созревания ворсин, патологией базальной пластинки, множественными инфарктами, резко пониженной массой новорожденного (1-3П); критическое состояние плода и декомпенсация ФПН развиваются в аналогичные сроки 32-35,5 недель (Рисунки 33-35, таблица 10). Вместе с тем 2-я и 3-я группы ФПН имеют большую массу плаценты (соответственно 23П и 27-46П), мелкие размеры очаговых изменений, высокую частоту патологии прикрепления пуповины (оболочечная локализация – 6,25%, краевая - 15,4-25%) и тощей пуповины (12,5-46%), а также малый рост новорожденного (5-16П).

Клинико-морфологические особенности ФПК с компенсированной ФПН и рождением живого новорожденного (4-я группа собственных наблюдений, наилучшие показатели перинатальных исходов), отличаются зрелым соответственно доношенному сроку беременности ворсинчатым деревом при

самой низкой массе плаценты (7П), малым количеством очаговых изменений, повышенной частотой оболочечной локализации пуповины (5%) и тощей пуповиной в каждом третьем случае, низкими массой (4П) и ростом (10П) новорожденного (Рисунки 33-35, таблица 10). Причины и клиническое значение оболочечного и краевого прикрепления пуповины и в настоящее время остаются предметом дискуссии. Существует концепция трофотропизма, объясняющая эти варианты локализации пуповины на плацентарном диске ростом последнего в зоне интенсивного маточно-плацентарного кровообращения и атрофией ворсин в участках недостаточного кровоснабжения со смещением основания пуповины к краю диска или в экстраплацентарные оболочки, что при динамическом ультразвуком исследовании на ранних сроках беременности трактуется как перемещение плаценты в матке. Оболочечную локализацию пуповины связывают с задержкой роста и дистрессом плода, преждевременными родами, предлежанием и разрывом сосудов, неонатальной тромбоцитопенией, инфарктами головного мозга, смертью плода [102, 116]. Диаметр пуповины определяется в основном содержанием воды в вартоновом студне, представляющем собой мукоидный матрикс мезодермального происхождения, и является следствием состояния водного обмена плода. Поэтому тощую пуповину (диаметром менее 1см) объясняют не дефицитом вартонова студня, а обезвоживанием плода и отмечают в связи с задержкой роста плода, вероятностью сдавления сосудов пуповины [102]. Иное мнение состоит в том, что термин «тощая пуповина» обозначает своеобразную аномалию развития с характерными морфометрическими эквивалентами: исходной гипоплазией вартонова студня, средним диаметром пуповины 0,8см и компенсаторной гипертрофией стенок магистральных сосудов [10]. Для полноценного морфологического исследования пуповины предложены новые информативные органометрические показатели – единица линейной массы (ЕЛМ, г/см) и средний диаметр пуповины (СДП, см), позволяющие объективно оценить сосудисто-стромальный компонент пуповины [44].Таким образом, обнаруженная во всех группах ФПН высокая частота краевой и оболочечной локализации пуповины, тощей пуповины может свидетельствовать

о неблагоприятных условиях развития плодного яйца в ранние сроки беременности со снижением объема маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, задержкой роста плода, маловодием (59-100%). Патология локализация пуповины является одним из значимых патогенетических факторов, оказывающих сочетанное воздействие на развитие ФПК.

ФПН клинически проявляется во всех группах брадидиастолическим типом кривой СМАД, СЗРП II-III степени (42-64%), низкими показателями плацентарного лактогена (Me=2-5П) и эстриола (Me=0,6-1П), высокой резистентностью в артериях пуповины (Me=3,22-3,48) и спиральных артериях (Me=2,0-2,18), при декомпенсации ФПН с критическим состоянием плода - высокой резистентностью в аорте (Me=6,18) и нулевым диастолическим кровотоком в артериях пуповины, а также наблюдаемой при 3D исследовании гиповаскуляризацией плаценты, тенденцией к снижению базального ритма (Me=132), уменьшению количества акцелераций 10 (Me=2) и акцелераций 15 (Me=1), отсутствию децелераций (Me=0), увеличению количества низких эпизодов (Me=8). Наименьшее количество случаев преэклампсии в нозологическом спектре 4-й группы компенсированной ФПН, по-видимому, является определяющим моментом для исхода, обеспечивая зрелость ворсинчатого дерева и выживаемость плода при самых низких соматометрических показателях и крайне низкой массе плацент.

До сих пор обсуждается диагностическая значимость величины массы плаценты. Какие значения массы плаценты считать низкими и высокими, что называть гипоплазией плаценты и плацентомегалией? Как относиться к дефициту и избытку массы плаценты? В литературе указывается на ассоциацию между массой плаценты ниже 10-го перцентиля и дистрессом плода [135]. Отмечается достоверное снижение массы и площади материнской поверхности плацент при преэклампсии легкой, средней тяжести с нарушениями родовой деятельности в сравнении с отсутствием последних [94]. Математическая модель фетоплацентарной патологии мертворожденных детей, созданная на основании сравнительного анализа показателей массы плода и плаценты мертворожденных и

живорожденных детей, свидетельствует о существенных нарушениях физиологических взаимоотношений плода и плаценты с преобладанием гипотрофического типа физического развития плода [24]. Гипоплазия плаценты (массой 299г и менее), отмеченная достоверно чаще у плодов, погибших перинатально, чем у здоровых новорожденных детей, расценена как фактор высокого риска по перинатальной гибели плода, вероятно, обусловленной исходным отсутствием компенсаторных изменений. Гиперплазия плаценты (массой 500г и более), отмеченная с одинаковой частотой в этих группах, расценена как компенсаторно-приспособительная реакция ФПК, срыв которой приводит к перинатальной гибели плода [23]. При гипоплазии плаценты в сроке 28-29 недель (масса 195±4г) в сравнении с контрольной группой (масса 305±5г) отмечены уменьшение размеров терминальных ворсин в 1,4 раза и просвета их синусоидных сосудов в 1,6 раза [97]. Выявлен комплекс достоверных положительных корреляционных связей терминальных ворсин зрелой плаценты при нормальной беременности с органными и клинико-функциональными показателями – массой плаценты, весо-ростовыми показателями плода и высокими баллами по шкале Апгар [50]. К основным критериями гестационной зрелости плацент относят ее массу и площадь материнской поверхности, которые в сроки 22-24 недели составляют соответственно 217,3±8,7г и 154,3±5,6см², а в сроки 25-27 недель – 244,8±8,6г и 182,0±8,7²см. Плаценты новорожденных с задержкой соматического развития имеют достоверно сниженные органометрические параметры с 25-й по 27-ю неделю [75]. Наши наблюдения показали, что при клинически выраженном синдроме ФПН (гипотрофия плода по асимметричному типу с задержкой внутриутробного роста до 3-4,5 недель, маловодие, высокая резистентность в сосудах фетоплацентарного комплекса, низкие показатели его гормональной функции - альфа-фетопротеина, плацентарного лактогена, эстриола, кортизола) масса всех плацент при доношенной беременности была низкой (300-375 г), с дефицитом не менее 25-30% средних значений, плацентарно-плодовый коэффициент - на нижней границе или ниже нормы (0,12-0,13). При клинико-анатомическом исследовании в 94,6%

плацент низкой массы (дефицит массы 20–55% нормативных значений) нами выявлены патологические изменения ворсинчатого дерева типа распространенных хронических гипоксических изменений (80%), незрелости ворсин (20%), хронического виллузита (22%), патология прикрепления пуповины с аплазией и гипоплазией одной из артерий (7,6%). У большинства беременность имела осложнённое течение, особенно на фоне экстрагенитальной патологии, протекала с клиническим синдромом ФПН, СЗРП I-III степени, в том числе с гипотрофией I-III степени и перинатальной гипоксией [1]. Масса плацент с морфологической картиной гематогенной инфекции была сниженной в 54,1% случаев, причем со значительным дефицитом от 20 до 45% в каждом четвертом. При диффузном токсическом зобе частота тяжелых форм ФПН со снижением массы плаценты (до 40-60% средних значений) и плода и значимыми по площади очаговыми изменениями плаценты возрастала с 7,1% при компенсированном заболевании до 23,5% при декомпенсированном и 25% при рецидиве поражения.

При артериальной гипертензии матери медиана распределения массы плаценты при брадидиастолическом варианте суточной кривой артериального давления (АД) оказалась достоверно ниже - на уровне 29,4 П, практически не отличалась при тахисистолическом (54,2 П) и систолодиастолическом (56,8 П) вариантах суточных кривых, соответствуя популяционным данным, и была несколько выше при нормальном варианте суточной кривой - 73,8 П. Проведенные клинико-анатомические сопоставления показали, что масса новорожденных при брадидиастолическом варианте кривой достоверно ниже, чем в других группах и во всем исследованном контингенте - медиана соответствует 17,2 П. Частота неудовлетворительного перинатального исхода (гипотрофия плода, синдром задержки роста плода, перинатальные потери) также достоверно выше у беременных с брадидиастолическим вариантом суточной кривой АД. Низкой массе плаценты при брадидиастолическом варианте суточной кривой АД соответствовала и морфологическая картина: в 47% плацент были обнаружены преждевременное созревание ворсин, хаотично склерозированные и неспециализированные терминальные ворсины. При наличии зрелого

ворсинчатого дерева в 68% плацент отмечены мелкие терминальные ворсины со слабой васкуляризацией, фиброз стромы на всех уровнях, облитерационная ангиопатия с формированием внутрисосудистых септ. Среди всех случаев выраженной ФПН с низкой массой плаценты большинство (74%) наблюдали при брадидиастолическом варианте суточной кривой АД. В плацентах с нормальным и тахисистолическим вариантами суточной кривой признаки хронической маточно-плацентарной ишемии отсутствовали [13]. При гестационном сахарном диабете медиана распределения массы плацент оказалась достоверно выше по сравнению со всем контингентом пациенток и соответствовала 72,9 П. Значительное увеличение массы плаценты при гестационном инсулиннезависимом сахарном диабете, корригируемом диетой и физической нагрузкой, по сравнению с нормально протекающей беременностью или при отклонении одного из показателей глюкозотолерантного теста отмечено и другими исследователями [143]. При применении репродуктивных технологий нами не выявлено достоверной разницы в массе плаценты – медиана распределения при ЭКО была лишь незначительно больше - 56,7 П против 49,9 П.

Существуют клинико-морфологические соответствия между массой плаценты, структурными особенностями ворсинчатого дерева, патологией матери, течением беременности и состоянием плода. Результаты нашего морфологического и клинико-анатомического исследований свидетельствуют о взаимосвязи низкой массы плаценты, патологии ворсинчатого дерева (преждевременное созревание, патология сосудов базальной пластинки, синцитиальные узлы), осложнённого течения беременности, синдрома задержки роста, гипотрофии плода, и перинатальной гипоксии. В связи с этим масса плаценты как критерий функционального состояния фетоплацентарного комплекса должна учитываться в совокупности с другими морфологическими и функциональными составляющими: состоянием ворсинчатого дерева и межворсинчатого пространства, соматометрическими и функциональными показателями плода и новорожденного. Масса плаценты является одним из диагностических и

прогностических критериев при оценке морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса и должна учитываться не только патологоанатомом, но и акушером во время родов, а также неонатологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование впервые выявило две различные морфологические подгруппы плодовых потерь, а клинико-анатомические сопоставления позволили рассматривать эти подгруппы как два типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии, отличающихся патогенезом и танатогенезом. Каждый из типов плодовых потерь характеризуется своеобразным сочетанием материнских, плацентарных и плодовых факторов, оказывает влияние на исход беременности (см. таблицу 27). При этом выделенные нами типы антенатальных потерь не являются нозологическими единицами, не заменяют собой основное заболевание плода. Установление патогенетического типа плодовых потерь приводит к пониманию взаимосвязи в системе мать-плацента-плод, закономерностей клинико-морфологических соотношений, взаимозависимых сочетаний микроскопических и функциональных изменений, что способствует идентификации нозологии плода и неустановленного клинически заболевания матери. Структурные изменения наиболее очевидны и доступны для верификации в плаценте, несмотря на определенную длительность нахождения мертвого плода в матке (Me=24 часа). Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что морфологические изменения плаценты, несмотря на антенатальную гибель плода, достаточно информативны для суждения о причине катастрофы, а именно, как минимум в течение первых суток после смерти.

Таблица 27

Клинико-морфологические особенности типов плодовых потерь при антенатальной гипоксии

1-й тип	2-й тип
МАТЬ Установленное или предполагаемое основное заболевание беременной	
Преэклампсия, артериальная гипертензия	Сахарный диабет, болезни щитовидной железы, печени, почек
ПЛАЦЕНТА	
Низкая масса	Повышенная масса
Макроскопически крупноочаговые изменения	Макроскопически отсутствуют очаговые изменения
Преждевременное созревание ворсин: при сроке <36 недель преобладают терминальные ворсины со сформированными синцитиокапиллярными мембранами, множественные синцитиальные узлы	Незрелая к сроку беременности: при сроке ≥36 недель преобладают промежуточные ворсины с отечной стромой, множеством макрофагов и очагами эритропоэза в капиллярах
Материнская васкулопатия - патология сосудов базальной пластинки: неполноценная гестационная трансформация, острый атероз, тромбоз, кровоизлияния; инфаркты, межворсинчатые тромбы, массивный фибриноид	Плодовая васкулопатия: облитерационная ангиопатия, внутрисосудистые септы, тромбоз сосудов ворсин, хориальной пластинки, пуповины, геморрагический эндоваскулит, бессосудистые ворсины, кариорексис
ПЛОД	
33-34 недели	36 недель
Гипотрофия	Макросомия
Умеренно выраженный аутолиз	Выпот в серозных полостях, отек стромы внутренних органов, выраженный аутолиз
Зрелость соответствует сроку гестации	Незрелость к сроку надпочечников, печени, миокарда, селезенки, тимуса, гиперплазия и гипертрофия островков Лангерганса
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	
Синдром ФПН	
наличие	отсутствие
Маловодие Низкий уровнь плацентарного лактогена и эстриола Повышенное СД в спиральных артер.	Нормальные или повышенные показатели плацентарного лактогена, эстриола и кортизола Повышенное СД в артериях пуповины

Одним из ведущих факторов, определяющих выживаемость плода, по нашим данным является соответствие зрелости плаценты сроку беременности. Преждевременное созревание ворсин с формированием синцитиокапиллярных мембран в плацентах второго и начала третьего триместра беременности, являясь изначально компенсаторной реакцией на уменьшение объема маточно-плацентарного кровотока, препятствует дальнейшему росту плаценты и плода. Обусловленный преэклампсией этот тип антенатальной гипоксии плода хорошо знаком акушерам, которые успешно обнаруживают и проводят лечение плацентарной дисфункции, а неблагоприятные исходы обусловлены, как правило, дефектами в наблюдении или стремлением получить возможно более зрелого новорожденного. В незрелой для срока беременности плаценте с ростом и персистенцией промежуточных ворсин синцитиокапиллярные мембраны отсутствуют, что проявляется хронической гипоксией с гиперволемией и тканевой незрелостью плодов с компенсацией повышенным уровнем обмена в незрелых ворсинах. Этот тип антенатальной гипоксии плода наиболее сложен для диагностики, так как лишен типичных клинических признаков ФПН, хорошо компенсирован в течение определенного периода, а срыв компенсации с терминальным состоянием развивается в конце третьего триместра и производит впечатление внезапной смерти плода.

Выводы

1. Установлены два типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии, различающихся как по патогенезу, так и по танатогенезу. Каждый из них характеризуется своеобразным сочетанием материнских, плацентарных и плодовых факторов.

2. Патогенез первого типа антенатальных потерь характеризуется комплексом признаков, включающих тяжелую преэклампсию с ее ранним началом, материнской васкулопатией - патологией сосудов базальной пластинки плаценты (неполноценной гестационной трансформацией спиральных артерий, острым атерозом, тромбозом, кровоизлияниями), что приводит к нарушению материнской циркуляции в плаценте.

3. Системные нарушения фетоплацентарного комплекса при первом типе антенатальных потерь определяются маточно-плацентарной ишемией с преждевременным созреванием ворсин, высокой плотностью и вертикальной пространственной ориентацией структуры ворсинчатого дерева, низкой массой плаценты, гипотрофией плода и маловодием, а также проявляются низким уровнем синтеза плацентарного лактогена и эстриола, повышенной резистентностью спиральных артерий в сочетании с низкой резистентностью средней мозговой артерии.

4. Танатогенез первого типа антенатальных потерь определяется прогрессирующей плацентарной дисфункцией со сниженным маточно-плацентарным, внутриплацентарным и плацентарно-плодовым кровотоком, гиповолемией, гипоксией и антенатальной гибелью плода в 33-34 недели беременности вследствие гиповолемического шока.

5. Патогенез второго типа антенатальных потерь обусловлен нарушением плодовой циркуляции плаценты и незрелостью ворсин к сроку беременности, плодовой васкулопатией с тромбозом сосудов ворсин.

6. Системные нарушения фетоплацентарного комплекса второго типа антенатальных потерь отличаются более высокой в сравнении с первым типом

массой плаценты и плода, незрелостью тканей плода и ворсин плаценты к сроку беременности, низкой плотностью пространственной структуры ворсинчатого дерева со спиралевидным и хаотичным расположением ворсин, а также проявляются достоверно более высоким уровнем плацентарного лактогена, эстриола и кортизола, повышенной резистентностью артерий пуповины в сочетании с низкой резистентностью средней мозговой артерии.

7. Танатогенез второго типа антенатальных потерь характеризуется гиперволемией фетоплацентарного комплекса с отеком ворсин, застойными явлениями, декомпенсацией кровообращения плода, прижизненным транссудатом в серозных полостях и антенатальной гибелью в 36 недель беременности.

8. Патогенез критического состояния плода и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности с живым новорожденным имеет сходство с таковым при первом типе антенатальных потерь. В фетоплацентарном комплексе также выявляются патология сосудов базальной пластинки, преждевременное созревание ворсин, множественные инфаркты, низкая масса новорожденного, отличием является большая масса плаценты новорожденных в сравнении с первым типом антенатальных потерь.

9. Компенсированная фетоплацентарная недостаточность характеризуется наименьшим количеством случаев тяжелой преэклампсии, благоприятными перинатальными исходами и отличается от критического состояния плода и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности зрелой к сроку беременности плацентой при самой низкой ее массе, отсутствием крупноочаговых изменений, повышенной частотой аномалий пуповины, низкими соматометрическими показателями новорожденного.

10. Перцентильная оценка массы плаценты является одним из надежных диагностических и прогностических критериев при определении морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса, основанным на клинико-морфологическом соответствии со структурными особенностями ворсинчатого дерева, материнским анамнезом, течением беременности и состоянием плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В практике патологоанатома определение типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии позволит идентифицировать патогенетически значимые плацентарные, плодовые, материнские факторы и установить первоначальную причину смерти плода, что является необходимым условием для планирования и благоприятного исхода последующей беременности. В связи с этим целесообразно выявление:

- плацентарных факторов - перцентильных значений массы плаценты, соответствия зрелости ворсинчатого дерева сроку беременности, комплекса макроскопических и структурных изменений, характерных для материнской или плодовой васкулопатии;
- плодовых факторов - перцентильных значений массы и длины плода, соответствия органометрических показателей, зрелости тканей и органов плода сроку беременности, наличия признаков декомпенсации кровообращения, гипо- или гиперволемии;
- материнских факторов - с клиническими сопоставлениями основного заболевания беременной, идентифицированных морфологически характерных плацентарных и плодовых факторов, функционльных показателей системы мать-плацента-плод (лабораторных, эхографических, допплерометрических, гормонального профиля, центральной гемодинамики, кардиотокографии).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АФС – антифосфолипидный синдром

ВПГ – вирус простого герпеса

ГЭВ – геморрагический эндоваскулит

ЗРП – задержка роста плода

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

КТГ – кардиотокограмма плода

МКБ – 10 – международная статистическая классификация болезней, десятый пересмотр

МСХТ – массивный субхориальный тромбоз

НДСТ - недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

П – перцентиль

ПТВ - плодовая тромботическая васкулопатия

СД – систоло-диастолическое соотношение скорости кровотока в сосуде

СЗРП – синдром задержки роста плода I-III степени на основании биометрических параметров плода

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТМФ - точный метод Фишера, статистический непараметрический критерий качественных различий с вероятностью p(F)

ФПК - фетоплацентарный комплекс

ФПН - фетоплацентарная недостаточность

ЦГ – центральная гемодинамика

ЦМВ – цитомегаловирус

Me – медиана

q1 и q2 – нижний и верхний квартили

TGFβ (transformer growth factor) – трансформирующий фактор роста

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

(χ^2) (2x2) - статистический непараметрический критерий качественных различий хи-квадрат с вероятностью p(chi)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксёнова, А.А. Клинико-анатомический анализ плацент низкой массы / А.А. Аксёнова // «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины»: материалы научно-практической конференции молодых ученых. - Санкт-Петербург, 2007. – С. 279-280.

2. Вихляева, Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 1. – С. 3-6.

3. Волкова, Л.В. Нозологическая структура смертности плодов и детей с крайне низкой массой тела (по данным Курского областного патолого-анатомического бюро за 2004-2008 гг.) / Л.В. Волкова, В.П. Бондарев // Архив патологии. – 2010. – №1. – С. 11-14.

4. Волощук, И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: автореф. дис. …докт. мед. наук: 14.00.15 / Волощук Ирина Николаевна. – М., 2002. - 48 с.

5. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. - Санкт-Петербург: ГРААЛЬ, 2002 . – 448 с.

6. Глуховец, Б.И. Патогенетические основы гипоксической болезни плодов и новорожденных / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, В.В. Власюк // Труды V съезда Российского общества детских патологов – Санкт-Петербург, Зеленогорск: «Издательство «Лемма»». 2012 . – С. 23-30.

7. Глуховец, Б.И. Введение в фетальную нозологию / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, Л.П. Перетятко // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 9-11.

8. Глуховец, Б.И. Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последов новорожденных / Б.И. Глуховец, Л.А. Иванова // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 47-49.

9. Глуховец, Б.И. Компенсаторные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности / Б.И. Глуховец, Ю.В. Рец // Архив патологии. – 2008. – №2. – С. 59-62.

10. Глуховец, И.Б. Органо- и гистометрические показатели пуповины в норме и при патологии беременности / И.Б. Глуховец // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 38-40.

11. Гришин, В.Л. Коагулограмма в проблеме диагностики, прогнозирования и контроля за лечением плацентарной недостаточности: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.46; 14.00.01 / Гришин Виктор Львович. – М., 2000. – 36 с.

12. Грищенко, В.И. Антенатальная смерть плода / В.И. Грищенко, А.Ф. Яковцова. – М.: Медицина, 1978. – 280 с.

13. Гурьева, В.М. Артериальная гипертензия у беременных: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.01 / Гурьева Вера Маратовна. – М., 2008. – 48 с.

14. Дементьева, Г.М. Короткая Е.В. Основные параметры физического развития при рождении в зависимости от гестационного возраста / Г.М. Дементьева, Е.В. Короткая. Руководство по неонатологии под ред. Г.В. Яцык. - М.: Гардарики, 2004. – 308 с.

15. Джураев, О.С. Морфофункциональное состояние плаценты у беременных с эндемическим зобом / О.С. Джураев, А.В. Колобов, В.Е. Карев, М.Ф. Додхоева // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год); под ред. Т.В. Павловой. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 299-301.

16. Долгушина, В.Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В.Ф. Долгушина, Е.Г. Синдюкова // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 2. – С. 12-19.

17. Дробинская, А.Н. Морфология плаценты при наследственной тромбофилии / А.Н. Дробинская, А.П. Надеев, В.А. Жукова, Н.М. Пасман, М.А. Карпов, Н.В. Телятникова // Архив патологии. – 2014. – №3. – С. 33-36.

18. Евсюкова, И.И. Роль плаценты в механизмах программирования заболеваний потомства при акушерской патологии / И.И. Евсюкова, О.В. Ильчукова, Л.Б. Зубжицкая // Труды V съезда Российского общества детских патологов. – Санкт-Петербург, Зеленогорск: «Издательство «Лемма»», 2012 . – С. 34-37.

19. Жукова, В.А. Морфология и рецепторы к половым стероидным гормонам в маточно-плацентарной области при тромбофилии / В.А. Жукова, А.П. Надеев, А.Н. Дробинская, Н.М. Пасман, Н.В. Телятникова // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год); под ред. Т.В. Павловой. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 303-304.

20. Жукова, В.А. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование маточно-плацентарной области при тромбофилии / В.А. Жукова, А.П. Надеев, А.Н. Дробинская, Н.М. Пасман, Н.В. Телятникова, С.М. Кустов, А.В. Дударева // Вестник НГУ. – 2012. – №2. – С. 151-159.

21. Зиганшина, М.М. Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии / М.М. Зиганшина // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 6. – С. 3-10.

22. Зубжицкая, Л.Б. Изменения плаценты при сахарном диабете 1-го типа / Л.Б. Зубжицкая, Н.Г. Кошелева, В.В. Семенов, С.И. Назарова, Э.К. Айламазян // Архив патологии. – 2008. – №2. – С. 14-17.

23. Иванова, Л.А. Закономерности фето-плацентарных взаимоотношений у детей, рожденных живыми и погибшими перинатально / Л.А. Иванова // Труды V съезда Российского общества детских патологов. – Санкт-Петербург, Зеленогорск: «Издательство «Лемма»», 2012 . – С. 45-47.

24. Иванова, Л.А. Сравнительный анализ показателей массы плода и плаценты у мертво- и живорожденных детей / Л.А. Иванова, Н.Б. Белая // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 50-51.

25. Изместьева, К.А. Адаптивные и компенсаторные реакции фетоплацентарного комплекса / К.А. Изместьева, Н.Р. Шабунина-Басок // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 25-27.

26. Изместьева, К.А. Современные представления о компенсаторно-приспособительных реакциях в функциональной системе «мать-плацента-плод» (обзор литературы) / К.А. Изместьева, Н.Р. Шабунина-Басок // Уральский медицинский журнал. – 2010. – №5. – С. 17-23.

27. Казанцева, Е.В. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина, И.Н. Ильченко // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 2. – С. 18-23.

28. Кан, Н.Е. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, И.В. Климанцев, Е.А. Дубова, Э.Ю. Амирасланов, М.В. Санникова, О.А. Сергунина, К.А. Павлов, А.И. Щеголев, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 3. – С. 54-57.

29. Климов, В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 2. – С. 7-10.

30. Колобов, А.В. Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов, Е.В. Мусатова, В.Е. Карев, Д.А. Ниаури, В.А. Цинзерлинг, Э.К. Айламазян // Архив патологии. – 2014. – №1. – С. 22-26.

31. Комилова, М.С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 1. - С. 18-23.

32. Кондриков, Н.И. Патология матки. Иллюстрированное руководство / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.

33. Котов, Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики / Ю.Б. Котов. - М.: Едиториал УРСС, 2004. – 328 с.

34. Кузнецов, Р.А. Факторы роста – маркеры плацентарной недостаточности в III триместре при невынашивании / Р.А. Кузнецов, О.В. Рачкова, Л.В. Кулида, Л.В. Круглова, Л.П. Перетятко // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 40-43.

35. Курцер, М.А. Синдром внезапной смерти плода / М.А. Курцер, Ю.Ю. Кутакова, Е.Н. Сонголова, А.В. Белоусова, Л.Н. Каск, А.С. Чемезов // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 7. – С. 79-83.

36. Лукьянова, Е.В. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Лукьянова, И.Н. Волощук, А.Д.

Липман, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 2. – С. 5-8.

37. Лукьянова, Е.В. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева / Е.В. Лукьянова, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 1. – С. 27-3

38. Мазурская, Н.М. Клинико-функциональные особенности показателей системной гемодинамики у беременных, рожениц и родильниц с артериальной гипертензией: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.01 / Мазурская Наталья Михайловна – М., 2007. – 47с.

39. Макацария, А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: РУССО, 2001. – 704 с.

40. Макулова, М.В. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 и эндотелин – неспецифические маркеры эндотелиальной дисфункции при гестозе / М.В. Макулова, С.В. Чепанов, Д.И. Соколов, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 2. – С. 27-32.

41. Медведев, Б.И. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Синдюкова, С.Л. Сашенков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 1. - С. 4-8.

42. Методические рекомендации по построению диагноза у умерших детей/плодов и по исследованию последов / Под ред. Цинзерлинга А.В. Санкт-Петербург, 1995. – 46с.

43. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей / А.П. Милованов. - М.: Медицина, 1999. – 447 с.

44. Милованов, А.П. Функциональная морфология пуповины новорожденных при оперативном родоразрешении / А.П. Милованов, И.Б. Глуховец // Архив патологии. – 2007. – №2. – С. 28-30.

45. Милованов, А.П. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Архив патологии. – 2010. – №1. – С. 3-6.

46. Милованов, А.П. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск: Литера-принт, 2009. – 188 с.

47. Милованов, А.П. Эмбриохориальная недостаточность: анатомо-физиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы / А.П. Милованов, И.Н. Ожиганова // Архив патологии. – 2014. – №3. – С. 4-8.

48. Милованов, А.П. Маточно-плацентарно-плодные отношения / А.П. Милованов // Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей; под ред. проф. А.П. Милованова, проф. С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – С. 137-188.

49. Милованов, А.П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности. Руководство для врачей / А.П. Милованов; под редакцией А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. - М.: Студия МДВ, 2011. – 216 с.

50. Милованов, А.П. Корреляционные связи морфологических и функциональных показателей плаценты и новорожденного при нормальной, доношенной, пролонгированной и истинно переношенной беременности / А.П. Милованов, М.В. Федорова // Архив патологии. – 2011. – №3. – С. 50-53.

51. Момот, А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека / А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л. П. Цывкина // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 2. – С. 4-9.

52. Надеев, А.П. Патоморфологические изменения экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста в плаценте при наследственной тромбофилии / А.П. Надеев, А.Н. Дробинская, В.А. Жукова, М.А. Карпов, М.А. Травин, Л.А. Черданцева // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 34. №2. – С. 66-71.

53. Надеев, А.П. Нозологическая структура смертности маловесных плодов в Новосибирске / А.П. Надеев, В.А Жукова, В.П. Аксенова, Н.Ф. Доброскокова, М.А. Карпов, Т.Г. Чернова, Н.В. Савостеева, В.П. Потапов // Архив патологии. – 2010. – №1. – С. 14-16.

54. Надеев, А.П. Структура перинатальной летальности в г. Новосибирске / А.П. Надеев, М.А. Карпов, Т.Г. Чернова, В.А Жукова, Н.В. Савельева // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год); под ред. Т.В. Павловой. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 312-313.

55. Нисевич, Л.Л. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсии и вирусологических исследований / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск, А.А. Адиева, А.А. Кущ, Т.С. Парсегова, В.Л. Фомина, Т.Н. Коноплева // Детские инфекции. – 2011. – №2. – С. 8-14.

56. Нисевич, Л.Л. Значение врожденных вирусных инфекций как причины перинатальной и младенческой смертности / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск, Т.С. Парсегова, Е.Л. Туманова, О.В. Миронюк, А.А. Кущ, А.А. Меджидова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – №2. – С. 19-25.

57. Нисевич, Л.Л. Внутриутробная инфекция: мать-плацента-плод / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск, Е.Л. Туманова, Т.С. Парсегова, А.А. Адиева, А.А. Кущ // Детские инфекции. – 2008. – №2. – С. 9-13.

58. Нисевич, Л.Л. Перинатальные факторы риска инфицирования плода, патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск, Е.Л. Туманова, Т.С. Парсегова, А.А. Адиева, А.А. Кущ // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №4. – С. 13-17.

59. Новикова, С.В. Современные проблемы родоразрешения женщин с фетоплацентарной недостаточностью: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.01 / Новикова Светлана Викторовна – М., 2005. – 47с.

60. Новикова, С.В. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / С.В. Новикова, В.А. Туманова, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин; под ред. член-корр. РАМН профессора В.И. Краснопольского. – М.: Издательство «Медкнига», 2008.- 298 с.

61. Павлов, К.А. Мацерация плода / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, Г.М. Бурдули, А.Г. Талалаев, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 2. – С. 115-119.

62. Павлов, К.А. Особенности экспрессии ангиогенных факторов в плаценте при гипертензивных и метаболических нарушениях у беременных / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, В.М. Ляпин, Г.В. Куликова, А.И. Щеголев // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год); под ред. Т.В. Павловой. - Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 313-315.

63. Павлов, К.А. Мезенхимальная дисплазия плаценты / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 5. – С. 15-20.

64. Павлов, К.А. Сигнальный путь NOTCH в плаценте человека при физиологически протекающей и осложненной беременности / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 2. – С. 5-11.

65. Павлова, Т.В. Использование методов сканирующей микроскопии при исследовании маточно-плацентарных взаимоотношений при гипотиреозе / Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин // Архив патологии. – 2012. – №4. – С. 53-56.

66. Павлова, Т.В. Состояние системы мать-плацента-плод при патологии щитовидной железы у матери / Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин, А.В. Нестеров // Архив патологии. – 2012. – №4. – С. 34-37.

67. Павлова, Т.В. Морфология плаценты при беременности на фоне железодефицитной анемии / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, О.Д. Жиляева, С.В. Надеждин // Архив патологии. – 2007. – №2. – С. 31-32.

68. Павлова, Т.В. Функциональная морфология маточно-плацентарного кровотока при тяжелом гестозе / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, А.Н. Семыкин, Е.С. Малютина, А.В. Нестеров // Архив патологии. – 2012. – №6. – С. 19-22.

69. Павлова, Т.В. Гемореологические особенности маточно-плацентарного кровотока при тяжелом гестозе / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, С.А. Сумин, А.В. Селиванова, И.С. Сырцева // Архив патологии. – 2014. – №3. – С. 37-40.

70. Пермяков, Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии: монография / Н.К. Пермяков. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.

71. Пермяков, Н.К. Постреанимационная энцефалопатия / Н.К. Пермяков, А.В. Хучуа, В.А. Туманский. - М.: Медицина, 1986. - 240 с.

72. Петрухин, В.А. Диабетическая фетопатия, механизмы развития и профилактика : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.01 1998. - 43 с.

73. Петрухин, В.А. Особенности трансформации эритроцитов при тяжелых гестозах / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, С.А. Сумин, А.В. Селиванова, И.С. Сырцева // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год); под ред. Т.В. Павловой. - Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 316-317.

74. Поздняков, И.М. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза / И.М. Поздняков, Н.В. Юкляева, Л.Ф. Гуляева, С.Э. Красильников // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 6. – С. 3-6.

75. Посисеева, Л.В. Сверхранние преждевременные роды: плодовые и плацентарные факторы / Л.В.Посисеева, Л.П.Перетятко, Л.В. Кулида // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 1. - С. 64-67.

76. Радзинский, В.Е. Эктраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, И.М. Ордиянц, Ч.Г. Гагаев, С.Г. Морозов, Е.Н. Кондратьева, А.А. Оразмурадов, М.Н. Болтовская, В.А. Соболев; под ред. профессора В.Е. Радзинского и профессора А.П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.

77. Расстригина, И.М. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии / И.М. Расстригина, А.П. Милованов, Т.В. Фокина, М. Кадыров // Архив патологии. – 2014. – №3. – С. 24-29.

78. Романова, Л.К. Становление органов плода. Легкие / Л.К. Романова // Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей; под ред. проф. А.П. Милованова, проф. С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – С. 297-323.

79. Савельев, С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека / С.В. Савельев. - М.: ВЕДИ, 2002. – 112 с.

80. Савельев, С.В. Становление органов плода. Головной мозг / С.В. Савельев // Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей; под ред. проф. А.П. Милованова, проф. С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – С. 189-202.

81. Сажина, Т.В. Морфометрические и иммуногистохимические особенности терминальных ворсин плацент при сочетании гестоза и бронхиальной астмы / Т.В. Сажина, Т.А. Агеева, А.П. Надеев // Архив патологии. – 2009. – №3. – С. 15-17.

82. Сажина, Т.В. Особенности структурных изменений соединительной ткани терминальных ворсин плаценты при сахарном диабете 1-го типа и хроническом пиелонефрите / Т.В. Сажина, Т.А. Агеева, А.П. Надеев // Архив патологии. – 2009. – №3. – С. 17-19.

83. Сажина, Т.В. Эпителий терминальных ворсин плаценты при беременности у женщин с диффузным токсическим зобом / Т.В. Сажина, Т.А. Агеева // Архив патологии. – 2014. – №3. – С. 30-32.

84. Сельков, С.А. Плацентарные макрофаги / С.А.Сельков, О.В. Павлов. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. – 186 с.

85. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 1. – С. 72-78.

86. Соловьева, А.В. Иммунологические аспекты привычной потери плода. / А.В. Соловьева // Гестагены у женщин разного возраста. Доказательные данные и клинический опыт. Научные материалы Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России, сибирские чтения»: Редакция журнала Status Praesens. – 2012. – С. 10-15.

87. Степанова, Е.О. Роль регуляторный Т-клеток в формировании иммунной толерантности беременности / Е.О. Степанова, М.А. Николаева, А.А. Бабаян, В.Ю. Смольникова, Л.В. Ванько, Л.В. Кречетова // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 2. – С. 24-28.

88. Сухих, Г.Т. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Г.Т. Сухих, А.М. Красный, Н.Е. Кан, Т.Д. Майорова, В.Л. Тютюнник, П.А. Ховхаева, О.А. Сергунина, Н.В. Тютюнник, М.И. Грачева,

О.В. Вавина, Н.Д. Озернюк, Д.А. Борис // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 3. – С. 11-15.

89. Траль, Т.Г. Динамика развития клапанных отверстий желудочков сердца плода / Т.Г. Траль, В.Б. Мацкевич // Архив патологии. – 2010. – №6. – С. 51-52.

90. Туманова, В.А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь: автореф. дисс…докт. мед. наук: 14.00.01 / Туманова Валентина Алексеевна. – М., 2005. - 38 с.

91. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко, А.С. Акатьева, А.Д. Сафонова, А.М. Холин, О.В. Вавина, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 1. – С. 12-17.

92. Чепанов, С.В. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности / С.В. Чепанов, Т.Н. Шляхтенко, М.С. Зайнулина, М.И. Мирашвили, Д.И. Соколов, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 7. – С. 29-32.

93. Черданцева, Л.А. Особенности структурной организации плаценты при туберкулезе легких / Л.А. Черданцева, А.В. Якимова, А.П. Надеев, В.А. Шкурупий // Архив патологии. – 2009. – №2. – С. 7-9.

94. Шарыгин, С.А. Дополнительные маркеры плацентарной недостаточности при гестозе, сопровождающемся нарушениями родовой деятельности / С.А. Шарыгин, О.П. Сарыева, Л.П. Перетятко, Л.В. Посисеева // Архив патологии. – 2008. – №2. – С. 12-14.

95. Шахбазова, Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н.А. Шахбазова // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 2. – С. 20-26.

96. Шидловская, Н.В. Течение беременности и перинатальные исходы при диффузном токсическом зобе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Шидловская Наталья Викторовна. – М., 2009. - 145 с.

97. Шорманов, С.В. Адаптационные структуры артериального русвла плода и плаценты в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности / С.В.

Шорманов, А.В. Павлов, А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев, С.В. Куликов // Архив патологии. – 2014. – №3. – С. 41-46.

98. Щеголев, А.И. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете I типа / А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Р.М. Есаян, М.В. Шестакова, Г.Т. Сухих // Архив патологии. – 2013. – №5. – С. 13-18.

99. Щеголев, А.И. Мертворождаемость в субъектах Российской Федерации в 2010 году / А.И. Щеголев, К.А. Павлов, Е.А. Дубова, О.Г Фролова // Архив патологии. – 2013. – №2. – С. 20-24.

100. Юнусова, Ю.Р. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы при антенатальной гипоксии плода / Ю.Р. Юнусова, А.А. Руди, А.С. Макарова // Труды V съезда Российского общества детских патологов. – Санкт-Петербург, Зеленогорск: «Издательство «Лемма»», 2012 . – С. 91-94.

101. Askin, F.B. Respiratory system / F.B. Askin, E. Gilbert-Barness // Potter s Pathology of the fetus, infant and child. - 2 Ed.; Ed. Enid Gilbert-Barness. - Mosby, 2007. – P. 1073-1155.

102. Baergen, R.N. Manual of Pathology of the Human Placenta / R.N. Baergen. - 2 Ed. - New York: Springer, 2011. - 544 p.

103. Baptiste-Roberts, K. Maternal risk factors for abnormal placental growth: The national collaborative perinatal project / K. Baptiste-Roberts, C. Salafia, W. Nicholson, A. Duggan, N.Y. Wang, F.L. Brancati // BMC Pregnancy Childbirth. – 2008. - Vol. 8. – P. 44.

104. Benirschke, K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, G.J. Burton, R. Baergen. - 6 Ed. – Springer, 2012. - 941 p.

105. Cheng, W.W. Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption / W.W. Cheng, S.Q. Lin // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2008. - Vol. 43(8). – P. 593-596.

106. Chu, S. Y. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis / S. Y. Chu, S. Y. Kim, J. Lau, C. H. Schmid, P. M. Dietz, W. M. Callaghan, K.M. Curtis // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 197(3). – P. 223-228.

107. Cnattingius, S. The epidemiology of stillbirth / S. Cnattingius, O. Stephansson // Semin Perinatol. - 2002. - Vol. 26(1). – P. 25-30.

108. Corabian, P. Guidelines for investigating stillbirths: an update of a systematic review / P. Corabian, N.A. Scott, C. Lane, G.J. Guyon // Obstet Gynaecol Can. – 2007. - Vol. 29(7). – P. 560-567.

109. Deans, A. Prenatal diagnosis and outcome of subamniotic hematomas / A. Deans, E. Jauniaux // Ultrasound Obstet Gynecol. - 1998. – Vol. 11. - P. 319-323.

110. Dhar, J.P. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus / J.P. Dhar, L.M. Essenmacher, J.W. Ager, R.J. Sokol // Am J Obstet Gynecol. – 2005. - Vol. 193(4). – P. 1444-1455.

111. Di Mario, S. Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature / S. Di Mario, L. Say, O. Lincetto // Sex Transm Dis. – 2007. - Vol. 34(7 Suppl). – P. S11-21.

112. Dudley, D.J. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention / D.J. Dudley // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2007. - Vol. 34(2). – P. 293-307.

113. Ellis, C. A puzzling intrauterine death: non-compaction of the fetal ventricular myocardium presenting with reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries / C. Ellis, H. Pymar, R. Windrim, S. Keating, J. Kingdom // J. Obstet Gynaecol Can. – 2005. – Vol. 27. – P. 695-698.

114. Espinoza, J. Unexplained fetal death: another anti-angiogenic state / J. Espinoza, T. Chaiworapongsa, R. Romero, Y.M. Kim, G.J. Kim, J.K. Nien, J.P. Kusanovic, O. Erez, E. Bujold, L.F. Gonçalves, R. Gomez, S. Edwin // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2007. - Vol. 20. – P. 495-507.

115. Esposito, G. Anti-annexin V antibodies: are they prothrombotic? / G. Esposito, M.C. Tamby, A. Servettaz, L. Guillevin, L. Mouthon // Autoimmun Rev. – 2005. – Vol. 4(1). – P. 55-60.

116. Fox, H. Pathology of the Placenta / H. Fox, N.J. Sebire. - 3 Ed Saunders. – Elsevier, 2007. - 574 p.

117. Fretts, R.C. Etiology and prevention of stillbirth / R.C. Fretts // Am J Obstet Gynecol. – 2005. - Vol. 193(6). – P. 1923-1935.

118. Frøen, J.F. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995 / J.F. Frøen, M. Arnestad, K. Frey, Å. Vege, O.D. Saugstad, B. Stray-Pedersen // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 184. – P. 694-702.

119. Frøen, J.F. Comparative epidemiology of sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death/ J.F. Frøen, M. Arnestad, A. Vege, L.M. Irgens, T.O. Rognum, O.D. Saugstad, B. Stray-Pedersen // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2002. - Vol. 87. – P. 118-121.

120. Frøen, J.F. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death / J.F. Frøen, J.O. Gardosi, A. Thurmann, A. Francis, B. Stray-Pedersen // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2004. - Vol. 83. – P. 801-807.

121. de Galan-Roosen, A.E. Fundamental classification of perinatal death. Validation of a new classification system of perinatal death / A.E. de Galan-Roosen, J.C. Kuijpers, P.J. van der Straaten, J.M. Merkus // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2002. - Vol. 103. – P. 30-36.

122. Gardosi, J. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study / J. Gardosi, S.M. Kady, P. McGeown, A. Francis, A. Yonks // BMJ. – 2005. – Vol. 331. – P. 1113-1117.

123. Gersell, D.J. Deseases of the Placenta / D.J. Gersell, F.T. Kraus // Blaustein s Pathology of the Female Genital Tract. - 6 Ed; Ed. R.J. Kurman, L.H. Ellenson, B.M. Ronnett. – Springer, 2011. - P. 999-1073.

124. Gibbs, R.S. The origins of stillbirth: infectious diseases / R.S. Gibbs // Semin Perinatol. – 2002. - Vol. 26(1). – P. 75-78.

125. Gilbert-Barness, E. Sudden death in infants / E. Gilbert-Barness // Potter s Pathology of the fetus, infant and child. - 2 Ed.; Ed. Enid Gilbert-Barness. - Mosby, 2007. – P. 841-856.

126. Goldenberg, R.L. Stillbirth: a review / R.L. Goldenberg, R. Kirby, J.F. Culhane // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2004. - Vol. 16(2). – P. 79-94.

127. Goldenberg, R.L. The infectious origins of stillbirth / R.L. Goldenberg, C. Thompson // Am J Obstet Gynecol. – 2003. - Vol. 189(3). - P. 861-873.

128. Gonen, R. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third-trimester intrauterine fetal death / R. Gonen, N. Lavi, D. Attias, L. Schliamser, Z. Borochowitz, E. Toubi, G. Ohel // Am J Obstet Gynecol. - 2005. – Vol.192. – P. 742-746.

129. Hendrix, N. Non-placental causes of intrauterine growth restriction / N. Hendrix, V. Berghella // Semin Perinatol. - 2008. - Vol. 32. – P. 161-165.

130. Han, Ch.S. Thrombophilia and the Placenta / Ch.S. Han, M.J. Paidas // The Placenta From Development to Disease; Ed. H.H Kay., D.M. Nelson, Yuping Wang. – Wiley Blackwell, 2011. - P. 253-260.

131. Hollis, B. Prolonged pregnancy / B. Hollis // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2002. - Vol. 14(2). - P. 203-207.

132. Huang, L. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review / L. Huang, R. Sauve, N. Birkett, D. Fergusson, C. van Walraven // CMAJ 2008. - Vol. 178(2). - P. 165-172.

133. Huda, Sh.S. Cardiovascular Health and Maternal Placental Syndrom / Sh.S. Huda, I.A. Greer // The Placenta From Development to Disease; Ed. H.H Kay., D.M. Nelson, Yuping Wang. – Wiley Blackwell, 2011. - P. 10-15.

134. Hunt, J.S. Immunologic Aspects of Pregnancy / J.S. Hunt, M.G. Petroff // The Placenta From Development to Disease; Ed. H.H Kay., D.M. Nelson, Yuping Wang. – Wiley Blackwell, 2011. - P. 27-35.

135. Janthanaphan, M. Placental weight and its ratio to birth weight in normal pregnancy at Songkhlanagarind Hospital/ M. Janthanaphan, O. Kor-Anantakui, A. Geater // J Med Assos Thai. – 2006. - Vol. 89(2). - P. 130-137.

136. Jauniaux, E. Correlation of ultrasound and pathologic findings of placental anomalies in pregnancies with elevated maternal serum alpha-fetoprotein / E. Jauniaux, G. Moscoso, S. Campbell, D. Gibb, M. Driver, K.H. Nicolaides // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 1990. – Vol. 37(3). – P. 219-230.

137. Kaburaki, J. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus / J. Kaburaki, M. Kuwana, M. Yamamoto, S. Kawai, I. Ikeda // Am J Hematol. – 1997. – Vol. 54(3). – P. 209-213.

138. Kalousek, D.K. Developmental Pathology / D.K. Kalousek, G.M. Schauer // Anderson's Pathology. - 10 Ed. ; Ed. I. Damjanov, J. Linder. – Mosby, 1996. – P. 324-356.

139. Keeling, J. Hydrops Fetalis and Other Forms of Excess Fluid Collection in the Fetus / J. Keeling //Textbook of fetal and perinatal pathology. - 2 Ed.; Ed. J.S. Wigglesworth, D.B. Singer. - Blackwell Science, 1998. - P. 358-383.

140. Kim, D.T. Association between Breus, mole and partial hydatiform mole: chance or can hydropic villi precipitate placental massive subchorionic thrombosis? / D.T. Kim, D.S. Riddell, J.P. Welch, H. Scott, R. B. Fraser, J. R. Wright // Pediatr Pathol Mol Med. – 2002. – Vol. 21(5). – P. 451-459.

141. Kojima, K. A Case of Massive Subchorionic Thrombohematoma Diagnosed by Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging / K. Kojima, Y. Suzuki, A. Makino, I. Murakami, K. Suzumori // Fetal Diagn Ther. – 2001. – Vol. 16. – P. 57-60.

142. Korteweg, F.J. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used / F.J. Korteweg, S.J. Gordijn, A. Timmer, J.P. Holm, J.M. Ravise, J.J. Erwich // Placenta. - 2008. – Vol. 29. - P. 71-80.

143. Kucuk, M. Placental weight and placental weight-to-birth ratio are increased in diet- and exercise-treated gestational diabetes mellitus subjects but not in subjects with one abnormal value on 100-g oral glucose tolerance test / M. Kucuk, F. Doymaz // J Diabetes Complications. – 2009. - Vol. 23(1). - P. 25-31.

144. Larroche, J.C. Causes and Classification of Fetal and Perinatal Death / J.C. Larroche, F. Encha-Razavi, J.S. Wigglesworth // Textbook of fetal and perinatal pathology. - 2 Ed.; Ed. J.S. Wigglesworth, D.B. Singer. - Blackwell Science, 1998. - P. 672-731.

145. Lavezzi, A.M. Ontogenesis of human cerebellar cortex and biopathological characterization in sudden unexplained fetal and infant death / A.M. Lavezzi, G. Ottaviani, L. Matturri // Virchows Arch. - 2007. - Vol. 450. – P. 31-40.

146. Lavezzi, A.M. Biopathology of the dentate-olivary complex in sudden unexplained perinatal death and sudden infant death syndrome related to maternal cigarette smoking / A.M. Lavezzi, G. Ottaviani, M. Mauri, L. Matturri // Neurol Res. - 2007. - Vol. 29. – P. 525-532.

147. Lyall, F. The Placenta in Preeclampsia / F. Lyall // The Placenta From Development to Disease; Ed. H.H. Kay, D.M. Nelson, Yuping Wang. – Wiley Blackwell, 2011. - P. 246-252.

148. Many, A. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia / A. Many, R. Elad, Y. Yaron, A. Eldor, J.B. Lessing, M.J. Kupferminc // Obstet Gynecol. - 2002. – Vol. 99. – P. 684-687.

149. Matturri, L. Guidelines for neuropathologic diagnostics of perinatal unexpected loss and sudden infant death syndrome (SIDS): a technical protocol / L. Matturri, G. Ottaviani, A.M. Lavezzi // Virchows Arch. - 2008. – Vol. 452. – P. 19-25.

150. McClure, E.M. Stillbirth in developing countries / E.M. McClure, M. Nalubamba-Phiri, R.L. Goldenberg // Int J Gynaecol Obstet. – 2006. - Vol. 94(2). - P. 82-90.

151. McClure, E.M. Stillbirth in developing countries: a review of causes, risk factors and prevention strategies / E.M. McClure, S. Saleem, O. Pasha, R.L. Goldenberg // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2008. - Vol. 16. - P. 1-8.

152. McNamara, J.M. Placental Hormones: Physiology, Disease, and Prenatal Diagnosis / J.M. McNamara, H.H. Kay // The Placenta From Development to Disease; Ed. Kay H.H., Nelson D.M., Yuping Wang. – Wiley Blackwell, 2011. - P. 57-65.

153. Measey, M.A. Aetiology of stillbirth: unexplored is not unexplained / M.A. Measey, A. Charles, E.T. d'Espaignet, C. Harrison, N. Deklerk, C. Douglass // Aust N Z J Public Health. – 2007. - Vol. 31. – P. 444-449.

154. Montan, S. Increased risk in the elderly parturient / S. Montan // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2007. - Vol. 19(2). - P. 110-112.

155. Moore, I.E. Macerated Stillbirth / I.E. Moore // Fetal and Neonatal Pathology. - 4 Ed.; Ed. J.W. Keeling, T.Yee Khong. – Springer, 2007. – P. 224-239.

156. Murphy, V.E. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus / V.E. Murphy, R. Smith, W.B. Giles, V.L. Clifton // Endocr Rev. - 2006. – Vol. 27. – P. 141-169.

157. Nishida, N. Massive Subchorionic Hematoma (Breus, Mole) Complicated by Intrauterine Growth Retardation / N. Nishida, S. Suzuki, Y. Hamamura, K. Igarashi // J Nippon Med Sch. – 2001. – Vol. 68(1). – P. 54-57.

158. Ottaviani , G. Histopathology of the cardiac conduction system in sudden intrauterine unexplained death / G. Ottaviani, L. Matturri // Cardiovasc Pathol. - 2008. – Vol. 17. – P. 146-155.

159. Paciencia, M. Acute-placental dysfunction by villous-maturation defect and late-fetal mortality / M. Paciencia, P. Dolley, C. Jeanne-Pasquier, Jacob B, A. Sadfi, P. Leseigneur, M. Dreyfus // J Gynecol Obstet Biol Reprod. - 2008. - Vol. 37. – P. 602-607.

160. Parveen, Z. Placental mesenchymal dysplasia / Z. Parveen, J.E. Tongson-Ignacio, C.R. Fraser, J. Killeen, K. Thompson // Arch Pathol Lab Med. - 2007. - Vol. 131. – P. 131-137.

161. Pasupathy, D. The analysis of factors predicting antepartum stillbirth / D. Pasupathy, G.C. Smith // Minerva Ginecol. – 2005. - Vol. 57(4). - P. 397-410.

162. Petersson, K. Researchers show growing interest in antenatal mortality. Increased understanding of intrauterine fetal death may reduce the number of cases in the long run / K. Petersson, I. Hulthén-Varli // Lakartidningen. – 2003. - Vol. 100(32-33). - P. 2512-2516.

163. Pham, T. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise: A report of 11 new cases and a review of the literature / T. Pham, J. Steele, C. Stayboldt, L. Chan, K. Benirschke // Am J Clin Pathol. - 2006 - Vol. 126. – P. 67-78.

164. Pinar, M.H. Causes of fetal and neonatal death / M.H. Pinar, D.B. Singer // Potter s Pathology of the fetus, infant and child. - 2 Ed.; Ed. Enid Gilbert-Barness. - Mosby, 2007. – P. 307-332.

165. Rand, J.H. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis / J.H. Rand, X.X. Wo, A.S. Quinn, D.J. Taatjes // Lupus. – 2010. – Vol. 19(4). – P. 460-469.

166. Rapola, J. The Kidneys and Urinari Tract / J. Rapola // Textbook of fetal and perinatal pathology. 2 Ed.; Ed. J.S. Wigglesworth, D.B. Singer. - Blackwell Science, 1998. - P. 982-1012.

167. Reddy, U.M. Prediction and prevention of recurrent stillbirth / U.M. Reddy // Obstet Gynecol. – 2007. - Vol. 110(5). - P. 1151-1164.

168. Richani, K. Unexplained intrauterine fetal death is accompanied by activation of complement / K. Richani, R. Romero, E. Soto // J Perinat Med. - 2005. – Vol. 33. – P. 296-305.

169. Richards, D.S. Prenatal ultrasound diagnosis of massive subchorionic thrombohematoma hematoma / D.S. Richards, B.B. Bennet // Ultrasound Obstet Gynecol. – 1998. - Vol. 11. – P. 364-366.

170. Rorke-Adams, L. Fetal and neonatal brain damage / L. Rorke-Adams, J.C. Larroche, L. de Vries // Potter s Patholody of the fetus, infant and child. - 2 Ed.; Ed. Enid Gilbert-Barness. - Mosby, 2007 – P. 2027-2058.

171. Rushton, D.I. Pathology of the Placenta / D.I. Rushton // Textbook of fetal and perinatal pathology. - 2 Ed; Ed. J.S. Wigglesworth, D.B. Singer. - Blackwell Science, 1998. - P. 145-199.

172. Salafia, C.M. Placenta / C.M. Salafia, E.J. Popek // Anderson's Pathology. - 10 Ed.; Ed. I. Damjanov, J. Linder Mosby, 1996. – P. 2310-2353.

173. Salihu, H.M. Advanced maternal age and risk of antepartum and intrapartum stillbirth / H.M. Salihu, R.E. Wilson, A.P. Alio, R.S. Kirby // J Obstet Gynaecol Res. – 2008. - Vol. 34(5). - P. 843-850.

174. Sander, C.M. Stillbirths with placental hemorrhagic endovasculitis: a morphologic assessment with clinical implications / C.M. Sander, D. Gilliland, A. Richardson, K.M. Foley, J. Fredericks // Arch Pathol Lab Med. – 2005. - Vol.129. – P. 632-638.

175. Schlünssen, V. Does shift work cause spontaneous abortion, preterm birth or low birth weight? / V. Schlünssen, S. Viskum, Ø. Omland, J.P. Bonde // Ugeskr Laeger. – 2007. - Vol. 169(10). - P. 893-900.

176. Shanklin, D.R. Massive Subchorial Thrombohaematoma (Breus, Mole) / D.R. Shanklin, J.S. Scott // British Journal Obstet Gynaecol. – 1975. – Vol. 82(6). – P. 476-487.

177. Silver, R.M. Fetal death / R.M. Silver // Obstet Gynecol. – 2007. - Vol. 109(1). - P. 153-167.

178. Silver, R.M. Work-up of stillbirth: a review of the evidence / R.M. Silver, M.W. Varner, U. Reddy, R. Goldenberg , H. Pinar, D. Conway, R. Bukowski, M. Carpenter, C. Hogue, M. Willinger , D. Dudley, G. Saade, B. Stoll // Am J Obstet Gynecol. - 2007. – Vol. 196(5). – P. 433-444.

179. Simpson, L.L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death / L.L. Simpson // Semin Perinatol. - 2002. – Vol. 26(1). – P. 42-50.

180. Singer, D.B. Fetal Death and the Macerated Stillborn Fetus / D.B. Singer, T.A. Macpherson // Textbook of fetal and perinatal pathology. - 2 Ed.; Ed. J.S. Wigglesworth, D.B. Singer. - Blackwell Science, 1998. - P. 233-250.

181. Smith, G.C. Predicting antepartum stillbirth / G.C. Smith // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2006. – Vol. 18(6). – P. 625-630.

182. Smith, G.C. Stillbirth / G.C. Smith, R.C. Fretts // Lancet. – 2007. - 17. – Vol. 370(9600). – P. 1715-25.

183. Stallmach, T. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality / T. Stallmach, G. Hebisch, K. Meier, J.W. Dudenhausen, M. Vogel // Obstet Gynecol. - 2001. – Vol. 97. – P. 505-509.

184. Topalidou, M. Low protein Z levels, but not the intron F G79A polymorphism, are associated with unexplained pregnancy loss / M. Topalidou, S. Effraimidou, D. Farmakiotis, E. Papadakis, G. Papaioannou, I. Korantzis // Thromb Res. - 2009. – Vol. 124. – P. 24-27.

185. Tuuli, M.G. Ultrasound Imaging and Doppler Studies of the Placenta / M.G. Tuuli, A.O. Odibo // The Placenta From Development to Disease; Ed. H.H. Kay, D.M. Nelson, Yuping Wang. – Wiley Blackwell, 2011. - P. 122-130.

186. Varli, I.H. The Stockholm classification of stillbirth / I.H. Varli, K. Petersson, R. Bottinga, K. Bremme , A. Hofsjo, M. Holm, C. Holste, M. Kublickas, M. Norman, C. Pilo // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2008. – Vol. 87. – P. 1202-1212.

187. Vergani, P. Identifying the causes of stillbirth: a comparison of four classification systems / P. Vergani, S. Cozzolino, E. Pozzi, M.S. Cuttin, M. Greco, S. Ornaghi // Am J Obstet Gynecol. - 2008. - Vol. 199. – P. 319. e1-4.

188. Viero, S. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries / S. Viero, V. Chaddha, F. Alkazaleh, M.J. Simchen, A. Malik, E. Kelly, R. Windrim, J.C. Kingdom // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. 735-741.

189. Walsh, C.A. Etiology of stillbirth at term: a 10-year cohort study / C.A. Walsh, A.M. Vallerie, L.V. Baxi // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2008. – Vol. 21(7). – P. 493-501.

190. Wapner, R.J. Genetics and metabolic causes of stillbirth / R.J. Wapner, D. Lewis // Semin Perinatol. - 2002. – Vol. 26(1). – P.70-4.

191. Warland, J. Is there an association between maternal hypotension and poor pregnancy outcome?: a review of contemporary literature / J. Warland, H. McCutcheon // Aust J Midwifery. - 2002. – Vol. 15(4). – P. 22-26.

192. Weeks, J.W. Antepartum testing for women with previous stillbirth/ J.W. Weeks // Semin Perinatol. - 2008. – Vol. 32(4). – P. 301-306.

193. Wigglesworth, J.S. Causes and Classification of Fetal and Perinatal Death / J.S. Wigglesworth // Textbook of fetal and perinatal pathology. - 2 Ed.; Ed. J.S. Wigglesworth, D.B. Singer. - Blackwell Science, 1998. - P.75-86.

194. Yee Khong, T. The Placenta / T. Yee Khong // Fetal and Neonatal Pathology. - 4 Ed.; Ed. J.W. Keeling and T. Yee Khong – Springer, 2007. – P. 54-89.

195. Zanconato, G. Clinicopathological evaluation of 59 cases of fetal death / G. Zanconato, E. Piazzola, E. Caloi, C. Iacovella, R. Ruffo // Arch Gynecol Obstet. – 2007. – Vol. 276. – P. 619-623.

196. Zetterström, K. The association of maternal chronic hypertension with perinatal death in male and female offspring: a record linkage study of 866,188 women / K. Zetterström, S.N. Lindeberg, B. Haglund, U. Hanson // BJOG. - 2008. – Vol. 115(11). – P. 1436-1442.