

На правах рукописи

Баринова Ирина Владимировна

Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии

14.03.02 – патологическая анатомия

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук**

Москва 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Научные консультанты:

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

Савельев Сергей Вячеславович, доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шёголев Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель 2-го патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Забозлаев Федор Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО института повышения квалификации ФМБА России

Глуховец Наталья Германовна, доктор медицинских наук, начальник ГКУЗ Ленинградской области «Патологоанатомическое бюро»

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 001.004.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3) или на сайте www.morfolhum.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Лилия Петровна Михайлова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Антенатальные потери – наиболее частая причина перинатальных потерь, большая часть которых не имеет прямых акушерских причин и относится к так называемым необъяснимым. 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, составляющих 80,3% всех детей, погибших в ранние периоды развития [Глуховец Б.И. и соавт., 2010]. Наиболее частой причиной мертворождения, согласно данным Росстата за 2010 г., является «Внутриутробная гипоксия» (P20 МКБ-10) и «Асфиксия при родах» (P21 МКБ-10) – 391,9 на 100 000 родившихся живыми и мертвыми, что составляет 84,9% всех случаев мертворождения, причем антенатальная гипоксия регистрировалась в 7,2 раза чаще интранатальной. Средние значения показателя антенатальной мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 г. составили 4,05‰: минимальный уровень 0,87‰ - в Кабардино-Балкарии, максимальный 7,14‰ – в Чеченской республике. Низкий уровень антенатальной мертворождаемости соответствует диапазону 0,87-2,96‰, средний уровень – 2,97-5,05‰, высокий – 5,06-7,14‰. [Щеголев А.И. и соавт., 2013]. 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 наступает в сроки 22-36 недель гестации - 60,3%, при доношенной беременности – 34,8%, при пролонгировании беременности более 40 недель – 4,9% [Туманова В.А., 2005]. Диагностика антенатальной гипоксии сложна, имеются множество факторов риска, не решены вопросы антенатального патогенеза и танатогенеза. При исследовании плодовых потерь дискуссионными остаются вопросы, касающиеся прижизненного или посмертного характера изменений плаценты, а также причины, приводящие к гипоплазии плаценты, изменениям ворсинчатого дерева, расстройствам кровообращения. Диагностическая значимость исследования плаценты для

установления причины антенатальной смерти плода является предметом обсуждения, о чем свидетельствуют противоречивые взгляды на значение патологии плаценты в качестве основной или одной из причин смерти плода. Сосудистая недостаточность плаценты с увеличением числа синцитиальных узлов, развитием геморрагического эндovasкулита подвергается сомнению как причина смерти плода. Несмотря на то, что в каждом втором случае причиной смерти плода рассматриваются плацентарные факторы, такие как патологическая незрелость ворсинчатого дерева, облитерирующая ангиопатия стволовых ворсин, инфаркты плаценты с развитием «хронической плацентарной недостаточности», подобные изменения плаценты отмечаются и при благоприятном исходе беременности с живым новорожденным [Fox et al., 2007]. По мнению А.П. Милованова (1999), плацентарная недостаточность – ключевая проблема акушерства, неонатологии и патологической анатомии болезней ante- 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. Многообразие функций плаценты, широкая трактовка понятия «плацентарная недостаточность» определяют неоднозначность точки зрения исследователей на значение морфологических изменений в плаценте при оценке её функции [Волощук И.Н., 2002]. Патологов упрекают в том, что при диагностировании изменений плаценты, независимо от их функциональной значимости, они представляют их в качестве причины смерти плода, игнорируя другие факторы риска его гибели. Как известно, в ряде случаев даже после тщательного морфологического исследования плаценты в сопоставлении с данными аутопсии предполагаемая причина антенатальной гибели плода включает целый спектр нозологий и остается недостаточно ясной. Главной задачей оценки случаев плодовых потерь является идентификация лежащих в их основе причин, получение объективной информации для благоприятного исхода последующей беременности. Антенатальная гипоксия является не нозологией, а непосредственной причиной смерти плода. Основная причина смерти может быть идентифицирована в результате клинико-

морфологических сопоставлений материнских, плацентарных и плодовых факторов. 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 трансудатом 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.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные автором данные о двух патогенетических типах плодовых потерь при антенатальной гипоксии являются фундаментальными и дают более полное представление о патогенезе и танатогенезе плодовых потерь.

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.

Внедрение результатов исследования. 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 комплексном клинико-морфологическом анализе, внедрена перцентильная оценка массы плаценты. Выявленные в работе основные звенья патогенеза и танатогенеза плодовых потерь при антенатальной гипоксии являются теоретической и практической основой при проведении патологоанатомической экспертизы перинатальных потерь региона Московской области в патологоанатомическом отделении ГБУЗ

МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского. Определение типа плодовых потерь при антенатальной гипоксии используется при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии №1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. 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], используются при чтении лекций на кафедре акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского.

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 217 страницах машинописного текста, иллюстрирован 27 таблицами и 37 рисунками. Библиографический указатель включает 196 источников отечественной и зарубежной литературы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

КТГ – кардиотокография

МКБ-10 – Международная классификация болезней, 10 пересмотр

П – перцентиль

СЗРП – синдром задержки роста плода

СД – систоло-диастолическое соотношение скорости кровотока в сосуде

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

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

ФПК - фетоплацентарный комплекс

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

Me – медиана

q1 и q2 – нижний и верхний квартили

VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика материала. 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.

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.

Проведен анализ массы 2208 плацент, полученных от выкидышей и родов, произошедших в МОНИИАГ в 2006-2008гг., срок беременности (одноплодной) составил от 19 до 41 недели. Полученные перцентильные показатели массы плаценты были использованы в нашей работе.

Методы исследования

Макроскопическое исследование плаценты проводили после фиксации ее в течение 24-72 часов в формалине. Массу плаценты определяли после осмотра последа, удаления оболочек, пуповины, свертков крови и фиксации. Вскрытия антенатально погибших плодов и умерших новорожденных производили с 22 недель беременности в соответствии с приказом № 318 Минздрава РФ. Массу и рост плодов и новорожденных оценивали по перцентильной шкале Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой (2004). *Гистологическое исследование* с учетом вертикальной и горизонтальной морфологической вариабельности ворсинчатого дерева, а также для возможности сравнения с зонами трехмерного ультразвукового и пространственного исследования срезы плацентарного диска на всю толщину от хориальной до базальной пластинки брали из стандартных областей: центральной, парацентральной и краевой. 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 Marcuis-Scarlet-Blue (MSB), в модификации Д.Д.Зербино и Л.Л.Лукаевич (1984) – для выявления коллагеновых волокон, фибрина и определения его зрелости. Гистологическому исследованию подвергали также оболочки, пуповину, органы и ткани плодов и умерших новорожденных. Термин «незрелость» - placenta retardata - применялся по отношению к плацентам при

сроке беременности от 36 недель и более. Такую форму фетоплацентарной асинхронии как преждевременное созревание ворсин - «maturitas praesox placentaе» - диагностировали при сроке беременности менее 36 недель. *Иммуногистохимическое исследование* включало изучение распределения коллагенов I, III и IV типов в разных зонах плаценты: центральной, парацентральной и краевой по отношению к локализации пуповины. Использовались моноклональные антитела к коллагену I-го типа (клон COL-1), коллагену III типа (клон FH-7A), коллагену IV-го типа (клон COL-94), конъюгат HRP (Policlonal rabbit anti-mouse immunoglob.) фирма «Dako».

Рентгеномикротомографическое исследование. Для анализа пространственной организации плацент исследованы 35 образцов при помощи рентгеновского микротомографа Skyscan 1072 (фирма Skyscan, Бельгия, разрешение до 30 мкм), что позволило изучить структуру объектов, не разрушая их. Данная технология предусматривает 5000 послойных рентгеновских срезов каждого образца – вертикального блока 6х6 мм на всю толщину плацентарного диска, что позволяет реконструировать пространственное строение и оценить компоненты различной рентгеновской плотности в объеме ткани. Полученные изображения служили для построения 3D реконструкций.

Клинические методы исследования. Клинический анализ антенатальных потерь и синдрома ФПН с рождением живого новорожденного проводили с учетом особенностей материнского репродуктивного и соматического анамнеза, течения беременности. Общее число клинико-лабораторных исследований составило 1503 (по 268 параметрам). Анализировали результаты ультразвуковой биометрии плода и импульсной доплерометрии; 3D-энергетической динамической доплерометрии. Оценивали гормональные показатели ФПК. Проводили экспертную клиническую оценку кардиотокограммы (КТГ) плода. Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) оценивали с помощью разработанной в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» оригинальной системы анализа суточных кривых, основанной на соотношении систолического,

диастолического артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений [Гурьева В.М., 2008]. Центральную гемодинамику (ЦГ) матери исследовали методом тетраполярной трансторакальной реографии по Kubicek et al (1970) в модификации Ю.Т. Пушкаря и соавт. (1981). Состояние новорожденного оценивали по реанимационной шкале Апгар, наличию и степени тяжести асфиксии, синдрома дыхательных расстройств, синдрома задержки роста и гипотрофии. Проводили оценку общего клинического и биохимического анализа крови беременной, коагулограммы, агрегатограммы. Результаты диагностических методов оценивали с использованием перцентильных таблиц. Анализировали экспертные заключения перинатологов, акушеров и неонатологов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Клинико-анатомический анализ. Проведено сопоставление морфологических особенностей плаценты с пространственной ее структурой и результатами клинических исследований в динамике: биометрическими показателями плаценты, гемодинамикой в различных маточно-плацентарных и фетоплацентарных сосудах (систола-диастолическое соотношение (СД) в артериях пуповины, аорте, средней мозговой артерии плода, спиральных артериях матки), объемным внутривнутриплацентарным кровотоком, типами гормональных реакций ФПК, фетометрическими показателями, КТГ-симптомами внутриутробного страдания плода, типом ЦГ, уровнем общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и вариантом суточной кривой АД у беременной.

Статистические методы. 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: критерии качественных различий хи-квадрат (χ^2) и точный метод Фишера (ТМФ), критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (WMW), критерий

Смирнова (Smirn), критерий множественного сравнения Краскела-Уоллиса (Kruscall). 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. Для статистической обработки и создания перцентильных показателей массы плаценты использован пакет оригинальных программ, разработанных ведущим научным сотрудником института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН доктором физико-математических наук Ю.Б. Котовым (2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перцентильные показатели массы плацент жительниц Московской области

Перцентильные показатели массы плаценты, представленные в таблице 2, мы разрабатывали на основе анализа эталонной популяции (популяция жительниц Московской области, родоразрешенных в МОНИИАГ в 2006-2008 гг.) - совокупности 2208 плацент. Создание данной таблицы было продиктовано необходимостью проведения сравнения массы плацент групп исследования. В диапазоне сроков 30-41 неделя (2148 плацент) полученные нами перцентильные показатели основаны на достаточном количестве измерений, для сроков менее 30 недель имеются одиночные измерения, тем не менее, согласующиеся с продолжением кривых. Диагностическая значимость величины массы плаценты обсуждается до сих пор. В литературе указывается на ассоциацию между массой плаценты ниже 10-го перцентиля и дистрессом плода [Janthanaphan M., 2006], гипоплазию (массой 299г и менее) и гиперплазию плаценты (массой 500г и более) как факторы высокого риска перинатальной гибели [Иванова Л.А., 2012]. Отмечается достоверное снижение массы и площади материнской поверхности плацент при преэклампсии с нарушениями родовой деятельности [Шарыгин С.А., 2008], уменьшение размеров терминальных ворсин в 1,4 раза и просвета их синусоидных сосудов в 1,6 раза при гипоплазии плаценты [Шорманов С.В. и соавт., 2014]. К основным критериями гестационной зрелости плацент относят ее массу и площадь материнской поверхности, которые в сроки 22-24 недели составляют соответственно $217,3 \pm 8,7$ г и $154,3 \pm 5,6$ см², 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 [Посисеева Л.В. и соавт., 2015]. Значительное увеличение массы плаценты отмечено при гестационном инсулиннезависимом сахарном диабете [Kucuk M., Doymaz F., 2009]. Н. Fox (2007) полагает, что определение массы плаценты сопряжено с множеством ошибок, а полученные результаты не имеют большого значения.

Таблица 2

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

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.

Характерные клинико-морфологические изменения системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями

На основании гистологических особенностей плацент антенатально погибших плодов в группе 1 выделены 1-я и 2-я подгруппы (см. таблицу 3) . Несмотря на то, что время нахождения плода в матке от наступления антенатальной смерти до мертворождения в обеих подгруппах было идентичным ($M_e=24$ часа), они отличались не только комплексом морфологических изменений плаценты, но также и макроскопических признаков (см. таблицу 4), массой плаценты и плода (см. таблицу 5), органометрическими показателями плодов, выраженностью посмертных изменений.

Клинико-морфологические особенности 1-й подгруппы антенатальной гипоксии

Первая подгруппа антенатальных потерь ($n=16$) характеризуется сроками гибели плода в 33-34 недели, низкой массой плаценты (14,6П), преждевременной отслойкой ее, множественными крупными инфарктами, гематомами, массивным межворсинчатым фибриноидом, преобладанием преждевременного созревания ворсин, множественными синцитиальными узлами, патологией сосудов базальной

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

Таблица 4

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 крупные центральные и парацентральные краевые на материнской поверхности	12*	11	0.0018	0.0039
	14*	13	0.0015	0.0042
	13	16	0.0275	0.0537
	13*	15	0.0084	0.0183
	11*	9	0.0021	0.0040

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

Таблица 5

Соматометрические показатели ФПК антенатально погибших плодов

Показатель	Подгруппа	
	1-я (n=16)	2-я (n=39)
	Me (q1-q2)	Me (q1-q2)
Масса плаценты, г	240 (172,5-355)	300 (220-400)
Масса плаценты, П	14,6 (5,35-42,1)	21,9 (7,4-45,1)
Масса плода, г	1685 (1115-2105)	2490 (1645-2935)
Масса плода, П	4,2 (0-32,75)	12* (2,05-80,05)
Рост плода, см	42,5 (37-48)	49 (44-50,5)
Рост плода, П	40,8 (6,15-85,5)	69,3 (29,6-95,25)

*критерий Вилкоксона-Манна-Уитни p<0,05

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

пластинки. Основное заболевание беременных 1-й подгруппы антенатальных потерь - преэклампсия тяжелой степени с ранним началом (середина II триместра). 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 [Ходжаева З.С. и соавт., 2015; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2015; Макулова М.В. и соавт., 2015; Шахбазова Н.А., 2015]. Комплекс клинических признаков, предшествовавших антенатальной смерти плодов 1-й подгруппы, включал изменение гормональной функции ФПК со значительным снижением плацентарного лактогена (12,7П) и эстриола (5,75П) при нормальных показателях прогестерона и альфа-фетопротеина, повышенную резистентность в спиральных артериях (СД Ме=2,3) в сочетании с низкой резистентностью в средней мозговой артерии (СД Ме=3,065), маловодие. Статистически значимыми морфологическими особенностями плацент 1-й подгруппы являются поражение маточно-плацентарных сосудов с васкулопатией базальной пластинки - нарушением гестационной трансформации спиральных артерий, острым атерозом, тромбозом, кровоизлияниями и ретроплацентарной гематомой. Материнская васкулопатия представляет собой проявление генерализованной эндотелиальной дисфункции беременной. Локальная ишемия хориона вызывает развитие оксидативного стресса, активацию тромбоцитов и выброс вазоконстрикторных агентов, присоединение локального ДВС-синдрома с тромбозом межворсинчатого пространства. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока с нарушением метаболической, трофической и гормональной функций плаценты [Климов В.А., 2008]. Оксидативный стресс провоцируется сосудистой мальперфузией и постишемической реперфузией, приводит к снижению клеточной пролиферации и усилению апоптоза в плаценте. Результатом последнего является образование множественных синцитиальных узлов в плацентах 1-й подгруппы антенатальных потерь, являющихся конечным результатом жизни ворсинчатого цитотрофобласта и известных как изменения Tenney-Parker в различных вариантах - компенсаторном, апоптотическом, некротическом [Lyll F., 2011]. 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 антиапоптотических программ резко снижена [Медведев Б.И. и соавт., 2015; Долгушина В.Ф, Сюдюкова Е.Г, 2015]. Кроме того, синцитиотрофобласт подвергается десквамации, увеличивается число фибриноидно-измененных ворсин [Павлова Т.В. и соавт., 2012].

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 [Волощук И.Н., 2002; Лукьянова Е.В. и соавт., 2009]. Возможно, изменения плацентарной ткани представляют собой компенсаторный механизм регулирования неадекватного маточно-плацентарного кровотока, а не процесс ускоренного старения плаценты [Fox H., Sebire N.J., 2007]. Пространственная структура плацент 1-й подгруппы антенатальных потерь характеризуется высокой плотностью и упорядоченной вертикальной направленностью ворсинчатого дерева. 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 1-й подгруппы антенатальных потерь. Плоды данной подгруппы погибают вследствие острой (отслойка) или хронической плацентарной дисфункции. Последняя проявляется сниженным маточно-плацентарным кровотоком и редуцированным межворсинчатым пространством, приводящими к гипотрофии плода. Масса плода резко снижена (4П), а длина соответствует коридору средних значений (40П). По данным одного из последних обзоров, задержку роста плода, коррелирующую с уменьшением

массы плаценты, связывают со снижением уровня экспрессии белков Notch в ткани плаценты, в частности, в синцитиотрофобласте терминальных ворсин при умеренной и тяжелой преэклампсии [Павлов К.А. и соавт., 2015]. Основной нозологической единицей в этой подгруппе является антенатальная гипоксия (P20.0 МКБ-10). Непосредственная причина антенатальной смерти - прогрессирующая ишемия, обусловленная снижением маточно-плацентарного, внутриплацентарного, и как следствие – плацентарно-плодового кровотока с гиповолемией и гипоксией плода. 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 (1985), 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 кровоизлиянием в пучок Гиса, набуханием клеток и коагуляционным некрозом 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 с картиной 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 [Пермяков Н.К., 1985]. 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. У плодов 1-й подгруппы

антенатальных потерь отмечены посмертные изменения - мацерация кожных покровов (у 56,3%), субтотальные и тотальные аутолитические изменения внутренних органов (у 50%), геморрагическая жидкость в плевральных и брюшной полостях (у 43,7%).

Клинико-морфологические особенности 2-й подгруппы антенатальной гипоксии

Вторая подгруппа антенатальных потерь (n=39) характеризуется более поздней по срокам беременности антенатальной гибелью плода - в 36 недель, большей массой плаценты (21,9П), преобладанием незрелости ворсин к сроку беременности, отеком стромы с множеством макрофагов и очагами эритропоза в капиллярах, патологией плодовых сосудов ворсин – облитерационной ангиопатией, внутрисосудистыми септами. Комплекс клинических признаков, предшествовавших смерти плода во 2-й подгруппе антенатальных потерь, включал изменение гормональной функции ФПК с достоверно более высокими уровнями плацентарного лактогена (23,65П), эстриола (41,65П) и кортизола (54,5П) при нормальных уровнях прогестерона и альфа-фетопротеина; повышенную резистентность в артериях пуповины (СД Me=3,21) в сочетании с пониженной резистентностью в средней мозговой артерии (СД Me=3,35). Для беременных этой подгруппы преэклампсия не являлась основным заболеванием. Определить последнее представляло значительные трудности в связи с отсутствием типичной клинической картины и перечня нозологий в клиническом диагнозе, в котором фигурировали сахарный диабет (гестационный, инсулинозависимый и инсулинонезависимый), болезни эндокринной системы, щитовидной железы, болезни печени, почек, а в каждом четвертом случае основным заболеванием являлась «Антенатальная гибель плода».

Этиология, патогенез и значение незрелости плаценты к сроку беременности до сих пор остаются невыясненными, данный феномен под наименованием «*maturitas retardata placenta*» связывается с асинхронным созреванием плаценты и плода [Becker V., 1963, 1971, 1975]. 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 [Fox H., Sebire N.J., 2007]. Отставание созревания ворсинчатого дерева плаценты отмечено в части плацент женщин с сахарным диабетом, при резус-несовместимости, при сифилитической инфекции плаценты, в отдельных плацентах при анэнцефалии, при синдроме Дауна плода и даже при неосложненной беременности [Fox H., Sebire N.J., 2007; Baergen R.N., 2011; Benirschke K. et al., 2012], у трети беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Кан Н.Е. и соавт., 2013], в 80% исследований при наследственной и приобретенной тромбофилии [Жукова В.А. и соавт., 2013; Дробинская А.Н. и соавт., 2014; Надеев А.П. и соавт., 2014], при заболеваниях щитовидной железы у матери – хроническом аутоиммунном тиреоидите, смешанном и узловом зобе [Павлова Т.В. и соавт., 2012], при хроническом пиелонефрите и сахарном диабете 1-го типа [Сажина Т.В. и соавт., 2009], в плацентах ВИЧ-инфицированных матерей [Колобов А.В. и соавт., 2014], при различных формах туберкулеза легких [Черданцева Л.А. и соавт., 2009]. 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-й подгруппы антенатальных потерь. По мнению С.А. Селькова и О.В. Павлова (2007) плацентарный макрофаг - клетка Кашенко-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. Клетки Кашенко-Гофбауэра обеспечивают защиту плода от антигенного воздействия поглощением комплексов антиген-антитело. вырабатывают ряд ростовых факторов на протяжении всей беременности: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), экспрессируют классические антигены главного

комплекса гистосовместимости, провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF α) и интерлейкины (IL-6), которые могут вызвать эндотелиальную дисфункцию [Сельков С.А., Павлов О.В., 2007]. Таким образом, множество макрофагов в ворсинах незрелой к сроку плаценты следует расценивать в качестве маркера иммунного конфликта матери и плода любой этиологии. 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 кровотоки матери в поздние сроки беременности элементов крови плода и клеточных мембран – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, фосфолипидов, с массивной ответной антигенной атакой и образованием комплексов антиген-антитело. Именно персистенция макрофагов ворсин вызывает повреждение эндотелия плодовых сосудов ворсин, эндотелиальную дисфункцию ФПК, возможно, и самого плода. Активация процессов ангиогенеза в ворсинах плаценты была отмечена 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 [Щеголев, А.И. и соавт., 2013]. Было показано, что незрелость ворсинчатого хориона сопровождается значимым увеличением удельного объема сосудов в стволовых и промежуточных ворсинах [Шарыгин, С.А. и соавт., 2008]. Статистически достоверное снижение кровотока в артерии пуповины оказалось наиболее характерным для варианта недифференцированных промежуточных ворсин [Лукьянова Е.В. и соавт., 2009]. Изменение пуповинного кровотока с СД выше 2,8 выявлено в 100% наблюдений при инсулинзависимом сахарном диабете, при этом в 80% наблюдений имелась незрелость ворсинчатого дерева [Петрухин В.А., 1998]. Пространственная структура плаценты отличается от таковой в 1-й подгруппе разреженностью рисунка, низкой плотностью,

спиралевидным и хаотичным расположением ворсинчатого дерева. Во 2-й подгруппе антенатальная гипоксия в каждом пятом случае не имела убедительных причин, была необъяснимой. Масса и длина плода значительно превышали таковые в предыдущей подгруппе и составляли 12П и 69П соответственно. Увеличение весо-ростовых показателей плодов 2-й подгруппы, по нашему мнению, определяется повышенным уровнем плацентарного лактогена, действующего как гормон роста, а также приводящего к гипергликемии у беременной матери с увеличением массы и роста плода. Источником повышенного уровня плацентарного лактогена может являться избыточная по сравнению с 1-й подгруппой клеточная масса синцитиотрофобласта ворсин незрелой плаценты. Макроскопические признаки диабетической фетопатии отмечены у каждого четвертого плода, в отдельных наблюдениях подтвержденные структурными изменениями поджелудочной железы - гиперплазией и гипертрофией островков Лангерганса. Другими гистологическими особенностями внутренних органов плодов 2-й подгруппы при доношенных сроках беременности явились признаки гестационной незрелости надпочечников с отсутствием зональной дифференцировки дефинитивной коры, иммунной системы с несформированными корковым и мозговым веществом тимуса и нечеткими границами лимфоидных узелков селезенки, компенсаторные изменения, характерные для тяжелой хронической гипоксии - множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени, а также дисциркуляторные изменения в виде диффузного отека стромы органов с дисконкомплексацией кардиомиоцитов, кистозным расширением полостей капсул клубочков почек. Компенсаторные реакции в форме перераспределения кровотока направлены прежде всего на поддержание жизненно важных функций головного мозга и проявляются в полной мере лишь при продолжительной декомпенсации, ухудшение условий микроциркуляции сопровождается нарастанием метаболического ацидоза и грубых нарушений структуры и функции клеток паренхиматозных органов [Пермяков Н.К., 1985]. 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 [Лукьянова Е.В., 2009]. У плодов 2-й подгруппы антенатальных потерь отмечены наиболее выраженные и распространенные в сравнении с 1-й подгруппой посмертные изменения: мацерация кожных покровов - у 69,2%, аутолитические изменения внутренних органов - у 69,2%, геморрагическая жидкость в серозных полостях - у 76,9% плодов ($p < 0,01$). К посмертным изменениям относят 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 [Keeling J., 1998; Singer D.B., 1998; Moore I.E., 2007]. Выявленные нами достоверные различия подгрупп антенатальных потерь по морфологическим изменениям плаценты при одинаковой продолжительности нахождения мертвого плода в матке ($Me=24$ часа) свидетельствуют в пользу прижизненного формирования структурных изменений. Терминальное состояние плодов 2-й подгруппы имеет ряд особенностей, выстраивающихся в последовательные этапы танатогенеза и объясняющих морфологическую картину. Характерные для 2-й подгруппы 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 изменениями плодов. Последние являются, вероятно, результатом прижизненных дистрофических и некробиотических изменений органов, обусловленных

длительной циркуляторной гипоксией и ацидозом. Периваскулярный отек и кровоизлияния приводят к увеличению массы органов, чаще всего легких, печени, головного мозга, миокарда, возникновению периферических отеков и водянки полостей, что усугубляет первичную слабость сократительной функции миокарда и может закончиться остановкой сердца [Пермяков Н.К., 1985]. Плацентарная сосудистая гипертензия, обусловленная увеличением объема сосудистого русла плаценты, спазмом артериол ворсин, приводит к развитию хронической недостаточности сердечной деятельности плода – хронической гипоксической кардиопатии [Глуховец Б.И. и соавт., 2012]. Последняя у 2-й подгруппы 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 [Глуховец Б.И., Рец Ю.В., 2008; Траль Т.Г., Мацкевич В.Б., 2010]. Таким образом, у плодов 2-го типа на фоне постепенно нарастающих гиперволемии, циркуляторной недостаточности и ацидоза, компенсируемых усиленным кроветворением с экстрамедуллярными очагами эритропоэза, развиваются дистрофические и некробиотические изменения тканей, приводящие к полиорганной недостаточности и срыву компенсаторных процессов с остановкой сердца. О тяжелой степени расстройств гемодинамики плода и определенной длительности терминального состояния плодов 2-й подгруппы может свидетельствовать высокий в сравнении с 1-й подгруппой уровень кортизола – маркера стрессорного ответа. Последний обусловлен продукцией практически всеми структурными компонентами плаценты кортикотропин-рилизинг гормона, приводящего к повышению уровня эстриола. На основании клинической оценки КТГ признаки страдания плода 2-й подгруппы выявлены 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 прогрессирует полиорганная недостаточность. В связи с этим, нельзя исключить возможности, что КТГ, проведенная в этот критический период жизни плода, позволила бы выявить внутриутробное страдание последнего.

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 ($Me=0$) и увеличению количества низких эпизодов ($Me=7$) при значительном снижении количества шевелений плода ($Me=17$), при этом результаты 47% исследований за 11 суток-2 часа до антенатальной смерти были расценены как признаки внутриутробного страдания плода. Согласно нашим данным, антенатальный танатогенез обусловлен изменениями объема циркулирующей крови ФПК и ухудшением сократительной деятельности миокарда плода на фоне колебаний общего периферического сопротивления сосудов беременной, преимущественно снижением его с изменением типа кровообращения, которые мы наблюдали за 6-2 суток до наступления смерти плода.

Сравнительные клинико-морфологические особенности системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и при фетоплацентарной недостаточности разной степени тяжести с живым новорожденным

Структурные отличия и сходство ФПК при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и ФПН с рождением живого новорожденного представлены в таблице 6 и на рисунке 1.

Таблица 6

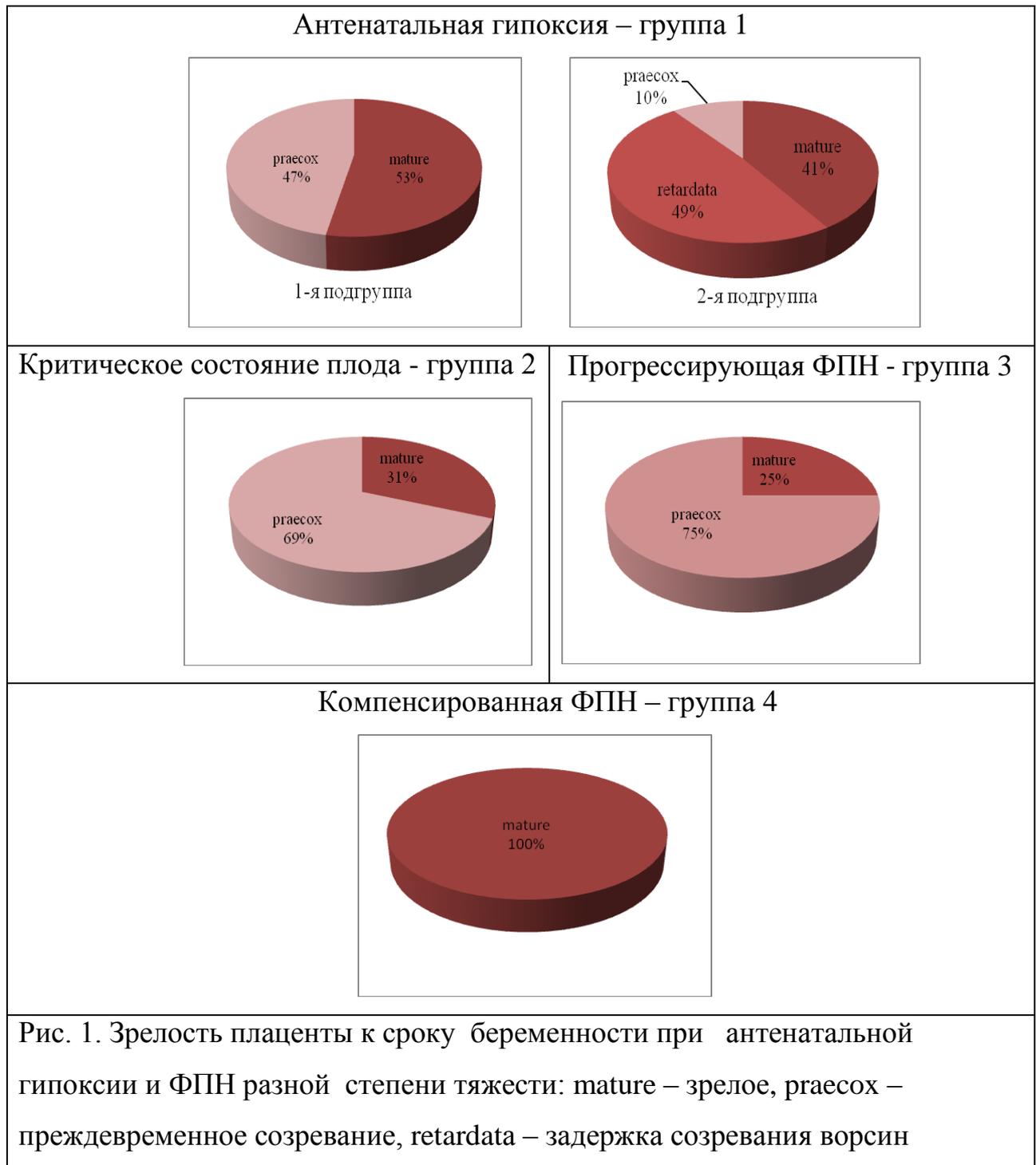
Морфологические изменения плаценты (%) при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями и ФПН разной степени тяжести с живым новорожденным

Морфологические изменения плаценты	Группа				
	1-я антенат. гипоксия		2-я критич. сост. (n=17)	3-я прогресс. ФПН (n=12)	4-я компенс. ФПН (n=17)
	1-я подгруппа (n=16)	2-я подгруппа (n=39)			
Плацента зрелая к сроку	50,0	41,1	31,2	25	100
Задержка созревания 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



Морфологические особенности ФПК 2-й (критическое состояние плода, n=17) и 3-й (прогрессирующая ФПН, n=12) групп имеют значительное сходство с таковыми 1-й подгруппы антенатальных потерь. Плаценты 2-й и 3-й групп также характеризуются статистически значимыми преобладанием преждевременного созревания ворсин, высокой плотностью структуры, васкулопатией базальной пластинки и множественными инфарктами. Критическое состояние плода и

декомпенсация ФПН развиваются в аналогичные 1-й подгруппе антенатальных потерь сроки 32-35,5 недель. В отличие от последней 2-я и 3-я группы ФПН имеют большую массу плаценты – соответственно 23П и 27-46П, меньшие размеры очаговых изменений, повышенную частоту анатомических аномалий пуповины (оболочечная локализация – 6,25%, краевая – 15,4-25%, тощая пуповина – 12,5-46%) и малый рост новорожденного – 5-16П. Морфологические особенности ФПК 4-й группы (компенсированная ФПН, n=17), характеризующейся хорошими перинатальными исходами, отличают ее от групп декомпенсированной ФПН (критическое состояние плода и прогрессирующая ФПН) зрелым соответственно доношенному сроку беременности (Me=38нед) ворсинчатым деревом плаценты, 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. Задержка созревания ворсин не отмечена ни в одной из групп сравнения. На основании макроскопического и микроскопического исследования во всех наблюдениях ФПН с живым новорожденным, независимо от степени ее тяжести, был поставлен диагноз хронической дисфункции плаценты: с учетом низкой массы плаценты, патологии пуповины, преждевременного созревания ворсинчатого дерева, обширности очаговых изменений.

Причины и клиническое значение оболочечного и краевого прикрепления пуповины 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. Оболочечную локализацию пуповины связывают с задержкой роста и дистрессом плода, преждевременными родами, предлежанием и разрывом сосудов, неонатальной тромбоцитопенией, инфарктами головного

мозга, смертью плода [Fox H., Sebire N.J., 2007; Baergen R.N., 2011]. Диаметр пуповины определяется в основном содержанием воды в вартоновом студне, представляющем собой мукоидный матрикс мезодермального происхождения, и отражает состояние водного обмена плода. Поэтому тощую пуповину (диаметром менее 1 см) объясняют не дефицитом вартонова студня, а обезвоживанием плода и отмечают в связи с задержкой роста плода, вероятностью сдавления сосудов пуповины [Baergen R.N., 2011]. Иное мнение состоит в том, что термин «тощая пуповина» обозначает своеобразную аномалию развития с характерными морфометрическими эквивалентами: исходной гипоплазией вартонова студня, средним диаметром пуповины 0,8 см и компенсаторной гипертрофией стенок магистральных сосудов [Глуховец И.Б., 2010]. 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 [Милованов А.П., Глуховец И.Б., 2007]. 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. Патология локализация пуповины является одним из значимых патогенетических факторов, оказывающих сочетанное воздействие на развитие ФПК. Согласно данным литературы, структурными признаками терминальных ворсин плаценты при преэклампсии 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 [Сажина Т.В. и соавт., 2009, 2014]. 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. 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. Экспрессия коллагена III типа при компенсированной ФПН отличалась вариабельностью в зависимости от локализации структур и зон плаценты.

Во всех группах ФПН масса новорожденных была значительно снижена: наименьшая в 2-й группе (1П), наибольшая – в 4-й (4П) ($p < 0,05$). Рост новорожденных также был значительно ниже средних значений во всех группах (5-16П). Неблагоприятные перинатальные исходы преобладали во 2-й и 3-й группах: 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%), в неонатальном периоде умерли 8 новорожденных, в раннем - 6 из них. 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, а во 2-й группе - еще и периодом острой гипоксии с отсутствием диастолического кровотока в артерии пуповины и критическим состоянием плода.

Данные, касающиеся клинических аспектов беременности и лабораторных показателей ФПК, свидетельствуют об отличительных особенностях состояния системы мать-плацента-плод при антенатальной гипоксии и ФПН разной степени тяжести.

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, которые были отмечены 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 (0,6-1,45П) при средних значениях уровнях прогестерона и резких колебаниях альфа-фетопротеина (22,6-78,9П) (рис. 2); изменения КТГ - низкий базальный ритм (Me=132), малое количество акцелераций 10 (Me=2), увеличение количества низких эпизодов (Me=8).



Рис. 2. Гормональный профиль 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

Компенсированная ФПН с доношенной беременностью и благоприятным перинатальным исходом характеризуется низкими уровнями плацентарного лактогена (5,8П) и эстриола (0,7П) при средних значениях уровнях прогестерона, альфа-фетопротеина и кортизола, низкими биометрическими параметрами плода

- бипариетальным размером головки (10П), диаметром грудной клетки (15П) и живота (10П) при средних значениях длины бедренной кости (54,25П) и толщины плаценты (71,3П), наибольшей частотой СЗРП II-III степени и маловодия, отсутствием тяжелой преэклампсии в качестве основного заболевания матери, беременные данной группы самые молодые (Me=24года).

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 7). 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 7

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 эндovasкулит, 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 уровень 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 трансудатом 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 клинко-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, функциональных показателей системы мать-плацента-плод (лабораторных, эхографических, доплерометрических, гормонального профиля, центральной гемодинамики, кардиотокографии).

Список работ в научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в которых опубликованы основные результаты диссертации

1. Краснопольский, В.И. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова, С.В. Савельев, Л.И. Титченко, И.В. Барина, Ж.Ю. Пырскова, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова, И.А. Артюков, А.В. Виноградов, В.М. Барабанов, В.Ю. Дубинина, С.А. Романова // *Акушерство и гинекология*. - 2006. - № 1. - С. 13-16.
2. Барина, И.В. Особенности течения беременности и морфологические изменения плаценты при диффузном токсическом зобе / И.В. Барина, Л.С. Логутова, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова, Н.В. Шидловская, Ф.Ф. Бурумкулова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2006. - № 6. - С. 23-25.
3. Краснопольский, В.И. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, С.В. Савельев, И.В. Барина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. - № 5. – С. 17-23.
4. Барина, И.В. Диабетическая фетопатия при аутоиммунной гемолитической анемии беременной, осложненной стероидным диабетом / И.В. Барина, Ю.С.

Кривова, В.М. Барабанов, С.В. Савельев, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская // Архив патологии. – 2010. - № 1. - С. 39-41.

5. Баринаова, И.В. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса / И.В. Баринаова, Ю.Б. Котов, Г.А. Складенко, В.М. Гурьева, Ф.Ф. Бурумкулова, А.П. Мельников, Н.В. Шидловская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - № 5. – С. 3-6.

6. Баринаова, И.В. Массивный субхориальный тромбоз плаценты и исход беременности / И.В. Баринаова, Н.И. Кондриков, С.В. Новикова, С.А. Витушко, Н.В. Бирюкова // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 4. - С. 61-64.

7. Баринаова, И.В. Изменения плаценты у беременных с аутоиммунной полигландулярной эндокринопатией / И.В. Баринаова, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская, Н.Ф. Башакин, В.А. Петрухин, Н.И. Кондриков // Архив патологии. – 2013. - № 3. - С. 14-17.

8. Баринаова, И.В. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода / И.В. Баринаова, Ю.Б. Котов, Н.И. Кондриков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - № 3. - С. 14-19.

9. Баринаова, И.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И.В. Баринаова, Ю.Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 4. - С. 22-26.

10. Баринаова, И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь / И.В. Баринаова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 1. - С. 68-76.

11. Баринаова, И.В. Особенности морфологической и пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии плода / И.В. Баринаова, С.В. Савельев, Ю.Б. Котов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. - № 1. – С. 29-33.

Список работ по теме диссертации в других научных изданиях

12. Краснопольский, В.И. Клинические, ультразвуковые и морфологические сопоставления в выявлении патогенеза хронической плацентарной

недостаточности / В.И. Краснопольский, В.А. Туманова, С.В. Савельев, Л.И. Титченко, И.В. Барина, Ж.Ю. Пырскова, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова, И.А. Артюков, А.В. Виноградов, В.М. Барабанов, В.Ю. Дубинина // Материалы городской научно-практической конференции, посвященной 85-летию патологоанатомической службы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. - М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2005. - С.105-110.

13. Савельев, С.В. Морфологические особенности хронической плацентарной недостаточности / С.В. Савельев, И.В. Барина, В.А. Туманова, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова, В.М. Барабанов, А.В. Виноградов, И.А. Артюков, В. Ю. Дубинина // Сборник научных трудов 7 Всероссийской конференции по патологии клетки. - М.: Медицина для всех, 2005. - С.109-111.

14. Логутова, Л.С. Морфологические изменения в плаценте при диффузном токсическом зобе (клинико-анатомические сопоставления) / Л.С. Логутова, И. В. Барина, А.А. Аксенова, Н.В. Шидловская, Ф.Ф. Бурумкулова // «Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий»: сборник трудов II Всероссийской конференции с международным участием (Белгород, 10-11 октября 2006). – Белгород, 2006. - С. 42-43.

15. Барина, И.В. Роль инфекционного поражения плаценты в структуре антенатальных потерь по данным патологоанатомического отделения МОНИИАГ за 1996-2005гг. / И.В. Барина, В.А. Туманова, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова // «Мать и дитя»: материалы 8-го Всероссийского научного форума (3-6 октября 2006). - М.: МЕДИ Экспо, 2006. - С. 29-30.

16. Краснопольский, В.И. Плацентарная недостаточность и особенности индукции коллагена / В.И. Краснопольский, С.В. Савельев, С.В. Новикова, И.В. Барина, В.А. Туманова // «Мать и дитя»: материалы 8-го Всероссийского научного форума (3-6 октября 2006). – М.: МЕДИ Экспо, 2006. - С. 129-130.

17. Туманова, В.А. Диагностическое значение гистологического исследования плаценты при антенатальной гибели плода / В.А. Туманова, И.В. Барина, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова // «Мать и дитя»: материалы 8-го Всероссийского научного форума (3-6 октября 2006). – М.: МЕДИ Экспо, 2006. - С. 270.

18. Барина, И.В. Сравнительная частота, этиология, и клиническое значение виллузитов при валовом исследовании плацент и в плацентах матерей с заболеваниями щитовидной железы / И.В. Барина, А.П. Мельников, А.А. Аксенова, Н.В. Шидловская, О.П. Барыкина // «Инфекция в акушерстве и перинатологии»: материалы I Международного Семинара. - М.: ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга». 2007. - С.29.
19. Барина, И.В. Клинико-морфологический анализ течения беременности и исхода родов у пациенток, оперированных по поводу рака щитовидной железы / И.В. Барина, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская, А.А. Аксенова, О.П. Барыкина // «Клиническая морфология новообразований эндокринных желез»: материалы II научной конференции РАМН, ГУ НИИ морфологии человека РАМН, МОНИКИ. - М.: МДВ, 2007. - С. 11-16.
20. Барина, И.В. Роль внутриутробной инфекции в структуре антенатальных потерь по данным патологоанатомического отделения МОНИИАГ за 1996-2006 гг. / И.В. Барина, В.А. Туманова, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова // Научно-практическая конференция и школа по инфекционной патологии (с международным участием) на базе ГУ НИИ морфологии человека РАМН (Москва, 21 ноября 2007): сборник научных трудов. – М.: МДВ, 2007. - С. 12.
21. Барина, И.В. Структура антенатальных потерь по материалам патологоанатомического отделения МОНИИАГ за 1996-2007 годы / И.В. Барина, В.А. Туманова, О.П. Барыкина // «Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода»: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции (Екатеринбург, 10-11 декабря 2008). – Екатеринбург: ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», 2008 - С. 7-10.
22. Гурьева, В.М. Клинико-морфологические аспекты лечения фетоплацентарной недостаточности при артериальной гипертензии / В.М. Гурьева, В.А. Петрухин, Ю.Б. Котов, И.В. Барина // «Человек и лекарство»: сборник материалов XVI Российского национального конгресса (Москва, 6-10 апреля 2009). – М., С. 381.

23. Туманова, В.А. Проблема антенатальных потерь (обзор литературы) / В.А. Туманова, И.В. Барина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 5. - С. 39-45.
24. Барина, И.В. Морфологические и функциональные особенности плаценты при артериальной гипертензии / И.В. Барина, В.М. Гурьева, С.В. Савельев, Т.В. Павлова, Ю.Б. Котов, В.А. Петрухин, О.П. Барыкина, А.А. Аксенова, А.В. Селиванова // «Актуальные вопросы патологической анатомии»: материалы III съезда Российского общества патологоанатомов (Самара, 26-30 мая 2009). - Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2009. - Т. 2. - С. 34-36.
25. Гурьева, В.М. Артериальное давление и перинатальный исход – современный взгляд / В.М. Гурьева, В.А. Петрухин, Н.Ф. Башакин, И.В. Барина, Ю.Б. Котов // «Мать и дитя»: материалы III регионального научного форума (Саратов, 30 июня-2 июля 2009). – Саратов, 2009. - С. 79.
26. Барина, И.В. Морфологический анализ плацент при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / И.В. Барина, Г.А. Скляренко, М.В. Капустина, Л.У. Долгиева // «Мать и дитя»: материалы III регионального научного форума (Саратов, 30 июня-2 июля 2009). – Саратов, 2009. - С. 256.
27. Барина, И.В. Морфологические особенности плаценты при беременности, наступившей вследствие экстракорпорального оплодотворения и осложненной гестационным сахарным диабетом / И.В. Барина, Г.А. Скляренко, Ю.Б. Котов, М.В. Капустина, Л.У. Долгиева // Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященные 100-летию Российского общества патологоанатомов (Санкт-Петербург, 9-10 октября 2009). - СПб.: BioVitrum, 2009. - С. 293-294.
28. Кондриков, Н.И. Проблема исследования «необъяснимой» антенатальной гибели плода (обзор литературы) / Н.И. Кондриков, И.В. Барина // Архив патологии. – 2010. - № 1. - С. 6-11.
29. Краснопольский, В.И. Прогнозирование и профилактика ранней неонатальной заболеваемости на основании изучения морфологических

особенностей последов у женщин с экстрагенитальными заболеваниями инфекционной этиологии / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.В. Новикова, И.О. Шугинин, И. В. Баринаова, И.И. Бочарова, Т.С. Будыкина, И.Г. Никольская, А.В. Микаелян, А.В. Федотова, Н.В. Бирюкова, Е.Б. Цивцивадзе, А.А. Ефанов // Информационно-методическое письмо. – М.: Макс Пресс, 2011. – 12 с.

30. Краснопольский, В.И. Клинико-морфологические соотношения при фето-плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, Л.И. Иванчук, С.В. Новикова, Т.В. Павлова, И.В. Баринаова, Е.Б. Цивцивадзе, А.А. Ефанов, Н.В. Бирюкова // «Человек и лекарство»: сборник материалов XIX Российского национального конгресса (тезисы докладов) 23-27 апреля 2012. – М., 2012. – С. 268-269.

31. Баринаова, И.В. Эхографические и макроскопические особенности фетоплацентарного комплекса при антенатальной гипоксии / И. В. Баринаова, Ю.Б. Котов // «Актуальные проблемы судебно-медицинской экспертизы»: сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием (Москва, 17-18 мая 2012). – М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. - С. 20-21.

32. Баринаова, И.В. Антенатальная гипоксия и критическое состояние плода: эхографические и макроскопические особенности фето-плацентарного комплекса / И.В. Баринаова, М.А. Чечнева, Ю.Б. Котов // Труды V съезда Российского общества детских патологов (Санкт-Петербург, Зеленогорск 21-22 мая 2012). – СПб.: ООО «Издательство «ЛЕМА», 2012. - С. 13-16.

33. Никольская, И.Г. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения (обзор литературы) / И.Г. Никольская, С.В. Новикова, И.В. Баринаова, А.В. Федотова, Т.С. Будыкина, Л.У. Долгиева, М.С. Крупская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. - № 5. - С. 21-30.

34. Баринаова, И.В. Массивный субхориальный тромбоз (обзор литературы) / И.В. Баринаова, Н.И. Кондриков // Архив патологии. – 2012. - № 6. - С. 57-60.

35. Шидловская, Н.В. Течение беременности и перинатальные исходы при надпочечниковой недостаточности у пациенток после хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга / Н.В. Шидловская, В.А. Петрухин, И.В. Баринаова, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.Ф. Башакин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - № 4. - С. 63-66.
36. Баринаова, И.В. Течение беременности и перинатальные исходы при надпочечниковой недостаточности после лечения болезни Иценко-Кушинга // И.В. Баринаова, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская, В.А. Петрухин, Н.Ф. Башакин // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013). - Белгород: ИД «Белгород НИУ «БелГУ», 2013. - С. 292-293.
37. Баринаова, И.В. Патогенетические особенности антенатальных потерь / И.В. Баринаова, Н.И. Кондриков, Ю.Б. Котов // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013). - Белгород: ИД «Белгород НИУ «БелГУ», 2013. - С. 293-294.
38. Прощина, А.Е. Изменения в эндокринной части поджелудочной железы плодов от матерей с гестационным диабетом и сахарным диабетом I типа / А.Е. Прощина, Ю.С. Кривова, В.М. Барабанов, Е.И. Фокин, И.В. Баринаова, С.В. Савельев // "Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий": сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса (Москва, 19-22 мая 2013). - М.: , 2013. - С. 272.