

**Дальневосточный научный центр физиологии  
и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН**  
*Амурская государственная медицинская академия*

Т.С. Быстрицкая, М.Т. Луценко,  
Д.С. Лысяк, В.П. Колосов

# **ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Благовещенск

2010

ББК 57.16  
УДК 618.36-036.12  
Б 95

*Утверждено к печати  
ученым советом ДНЦ ФПД СО РАМН*

*Быстрицкая Т.С., Луценко В.П., Лысяк Д.С., Колосов В.П.*

**Плацентарная недостаточность.** – Благовещенск, 2010. – 136 с.

Монография посвящена одной из актуальных проблем акушерства – профилактике, ранней диагностике и лечению плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. Рассматриваются новые патогенетические механизмы плацентарной недостаточности, лежащие в основе профилактики этого осложнения. Разработан дифференцированный подход к профилактике и лечению плацентарной недостаточности, основанный на степени активности системной воспалительной реакции организма беременной при обострении герпес-вирусной инфекции. Большое внимание уделяется значению коррекции врожденных аномалий развития матки и влагалища и сопутствующей гинекологической патологии в подростковом возрасте и в период планирования беременности.

Для акушеров-гинекологов, пульмонологов, неонатологов, педиатров и врачей других специальностей.

Ил. 18, табл. 12, схем 2, библи. 111.

*Рецензенты:* Г.В. Чижова, профессор, д-р мед. наук;  
В.К. Козлов, член-корр. РАМН, профессор.

ISBN 978-5-9900601-4-2

© Дальневосточный научный центр физиологии  
и патологии дыхания СО РАМН, 2010

© Амурская государственная медицинская академия, 2010

© Быстрицкая Т.С., Луценко М.Т., Лысяк Д.С., Колосов В.П., 2010

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
<i>ВВЕДЕНИЕ</i> .....	5
Раздел I. Плацентарная недостаточность у беременных с герпес-вирусной инфекцией.....	9
Глава 1. Патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией .....	9
Глава 2. Течение беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у матерей с герпес-вирусной инфекцией .....	27
Глава 3. Моноаминэргическая система у беременных с герпес-вирусной инфекцией.....	38
Глава 4. Газотранспортная функция эритроцитов у беременных с герпес-вирусной инфекцией .....	43
Глава 5. Эндокринная функция плаценты у беременных с герпес-вирусной инфекцией .....	51
Глава 6. Состояние функциональной системы «мать – плацента – плод» у беременных с герпес-вирусной инфекцией .....	58
6.1. Эхографические признаки плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией .....	58
6.2. Состояние кровотока в системе «мать – плацента – плод» у беременных с герпес-вирусной инфекцией .....	62
Глава 7. Профилактика, ранняя диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией.....	67
Раздел II. Плацентарная недостаточность у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища .....	80
Глава 1. Некоторые этиопатогенетические механизмы плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища.....	80
Глава 2. Беременность, роды и состояние новорожденных у матерей с врожденными аномалиями развития матки и влагалища.....	87
Глава 3. Содержание плацентарных гормонов и протеинов у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища.....	98
Глава 4. Эхографические признаки плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища.....	105
Глава 5. Гемодинамика в системе «мать – плацента – плод» у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища.....	110
Глава 6. Профилактика и диагностика плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища .....	117
<i>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</i> .....	123
<i>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК</i> .....	125

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат  
АТФ – аденозинтрифосфат  
АФП - альфафетопротеин  
ВАР – врожденные аномалии развития  
ВПГ-1,2 – вирус простого герпеса (1-й, 2-й тип)  
ВУИ – внутриутробное инфицирование  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат  
КТГ - кардиотахограмма  
МетНв – метгемоглобин  
ОксиНв – оксигемоглобин  
П – прогестерон  
ПЛ – плацентарный лактоген  
ПН – плацентарная недостаточность  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
рН – реакция нейтрализации  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СДО – систоло-диастолическое отношение  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХВУГ – хроническая внутриутробная гипоксия  
ХГЧ – хорионический гонадотропин  
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЦНС – центральная нервная система  
IgA – иммуноглобулины класса А  
IgG – иммуноглобулины класса G  
IgM – иммуноглобулины класса M  
РАРР-А – плацентарный протеин, ассоциированный с беременностью  
pCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа  
pO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода

## *ВВЕДЕНИЕ*

Плацентарная недостаточность является одной из актуальных проблем акушерства. Частота ее в структуре осложнений беременности достигает 40% [Н.Ю. Владимирова, 2006, 2009; В.И. Кулаков и соавт., 2004; Г.М. Савельева, 2009], у беременных с герпес-вирусной инфекцией – до 50%.

Причины развития плацентарной недостаточности многофакторны, среди них большое значение имеют инфекционные возбудители. Особенно неблагоприятно влияние на плод при первичном инфицировании и реактивации латентной инфекции во время беременности.

В результате фундаментальных исследований получены новые данные в патогенезе плацентарной недостаточности при вирусных инфекциях у матери [И.А. Андриевская, 2008; М.Т. Луценко, 2004, 2008; В.А. Тютюнник с соавт., 2003]. Локализация вирусов в ядрах центральной нервной системы, спинальных ганглиях и быстрое распространение по периферическим нервным волокнам приводят к подавлению иммунитета, изменению структуры клеточных мембран, поражению эндотелия сосудов плаценты и пуповины [М.Т. Луценко, 2008]. Эндотелиальная дисфункция, нарушение баланса регуляторов ангиогенеза сосудисто-эндотелиального и фактора роста плаценты имеют значение в развитии плацентарной недостаточности [А.В. Колобов, 2008].

В настоящее время изучены пути инфицирования плода у матерей с вирусной, бактериальной, хламидийной инфекциями [П.П. Громов, 2005; Е.В. Николаева, 2005]. При всех вариантах инфицирования отмечается высокая частота поражений последа с картиной хронического воспаления [А.П. Милованов, 1999; В.И. Серов, 2008; А.В. Цинзерлинг, 2002]. Частота самопроизвольных абортс достигает 28%, преждевременных родов – 25% [Н.Ю. Владимирова с соавт., 2009; В.Ф. Долгушина, 2008; В.М. Сидельникова, 2006].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных плацентарной недостаточности при герпес-вирусной инфекции, некоторые положе-

ния их требуют проведения более глубоких исследований. Так, недостаточно изучены особенности механизма формирования плацентарной недостаточности в зависимости от активности системной воспалительной реакции организма беременных при обострении герпес-вирусной инфекции, роль медиаторов воспаления серотонина и гистамина, состояние эритропоэза и газотранспортной функции эритроцитов в системе «мать – плацента – плод», дифференцированность подхода к профилактике и ранней диагностике плацентарной недостаточности, основанного на степени активности системной воспалительной реакции.

В первом разделе нашей работы обобщены данные отечественной и иностранной литературы, изложен собственный опыт наблюдения за течением беременности, родов и состоянием здоровья новорожденных у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции в первом триместре и с стойкой ремиссией.

Авторами представлены результаты исследований о состоянии эритропоэза на уровне ретикулоцитов и зрелых эритроцитов, их функциональная активность у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и новорожденных этих матерей. Нарушения газотранспортной функции эритроцитов в пуповинной и в периферической крови матери рассматриваются с позиции патогенетического механизма формирования плацентарной недостаточности, гипоксии плода и асфиксии новорожденного. Рассмотрена роль нейромедиаторов гистамина и серотонина в оценке степени тяжести системной воспалительной реакции организма беременных с обострением герпес-вирусной инфекции, гемодинамических нарушений в организме матери и эндокринной функции плаценты.

С позиции единства системы «мать – плацента – плод» представлены особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных, структура заболеваемости, степень риска реализации инфекций, специфичных для перинатального периода.

Предложен дифференцированный подход к профилактике и ранней диагностике плацентарной недостаточности у беременных с обострением гер-

пес-вирусной инфекции в первом триместре, основанный на степени активности системной воспалительной реакции по результатам клинико-лабораторных исследований, прогнозирования и ранней диагностики первичной плацентарной и хронической плацентарной недостаточности, своевременной этиопатогенетической терапии, что позволяет провести профилактику плацентарной недостаточности – субкомпенсированные и декомпенсированные ее формы.

Второй раздел работы посвящен проблеме плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища и оценке значимости хирургической и медикаментозной (по показаниям) коррекции в подростковом и в раннем репродуктивном возрасте.

Частота плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития достигает 61% [Ю.В. Григорьева, 2010; Д.С. Лысяк, 2006; 2009]. Одной из причин является нарушение морфофункционального состояния миометрия, выявленного в биопсийном материале, полученном при хирургической коррекции у девочек-подростков с аномалиями развития матки [С.С. Целуйко, Д.С. Лысяк, 2006]. Структурные и гемодинамические нарушения в миометрии, сопутствующая гинекологическая патология в 57,1% случаев имеют значение в циклических изменениях миометрия. По результатам гистологического исследования у 61,5% обследованных эндометрий не соответствует фазе менструального цикла [Д.С. Лысяк, 2005]. Нарушение плацентации и развитие плацентарной недостаточности можно объяснить врожденной аномалией развития матки.

В связи с единичными сообщениями о состоянии фетоплацентарной системы у беременных с врожденными аномалиями развития матки авторы представили данные клинического течения беременности при некоторых аномалиях, состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде, ультразвуковой плацента- и фетометрии, гемодинамики в системе «мать – плацента – плод», эндокринной и белковообразовательной функций плаценты, гистологического исследования последа. Особое внимание уделено роли хи-

рургической и медикаментозной коррекции при врожденных аномалиях развития матки и влагалища в подростковом возрасте, а также реабилитации при планировании беременности.

Авторами предложен алгоритм диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища с учетом проведенной коррекции, реабилитации и прегравидарной подготовки. Комплекс разработанных мероприятий позволяет своевременно установить диагноз, провести лечение, определить сроки и методы родоразрешения.

# РАЗДЕЛ I. ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ\*

## *Глава 1. Патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией*

Одной из современных тенденций клинической медицины является изменение спектра и характера инфекционных заболеваний, существенное увеличение доли оппортунистических инфекций, развитие которых происходит в условиях иммунодефицита [И.Ф. Баринский, 2004; В.А. Исаков и соавт., 2004]. Вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1,2) – один из самых распространенных у человека [И.И. Мавров, 1998; P. Meylan, 2003]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ВПГ-1,2 инфицировано 65-90% взрослого и детского населения планеты. Рецидивирующими формами заболевания страдают 25%, в субклинической и латентной форме – 30% населения [В.И. Козлова и соавт., 1995; А.Г. Рахманова, 1990; R. Kaur, 2000]. Особенностью герпес-вирусной инфекции является ее ассоциация с другими микроорганизмами. В каждом втором случае вирус герпеса ассоциирован с цитомегаловирусом (ЦМВ), в каждом пятом – с хламидийной инфекцией и условно-патогенной флорой [Е.М. Мирлас, 2008; M.V. Brown et al., 2001; E. Halliday, 2001]. Самый высокий уровень заболеваемости регистрируется среди женщин раннего репродуктивного возраста, что имеет медицинскую и социальную значимость [В.А. Исаков и соавт., 2004; T. Kawana, 2001].

В период гестации создаются условия для реактивации инфекции, что связано с физиологической иммуносупрессией [Л.Г. Сичинава, 2009; А.Е. Шульженко, 1998]. Особое значение имеет влияние персистирующих инфекций на течение беременности, состояние плода и новорожденного [Е.И. Боровкова, Р.Р. Маматказина и соавт., 2004]. Тот факт, что вирус герпеса и цитомегаловирус у плодов и умерших новорожденных выявлялись зна-

---

\* Раздел написан в соавторстве с канд. мед. наук Е.В. Веревкиной и канд. мед. наук И.Г. Квиткиной.

чительно чаще, чем у их матерей, свидетельствует об активной репликации этих вирусов в тканях плода [И.В. Орловская, 1995; Е.А. Столяренко и соавт., 1998; А. Mindel, 2006].

Основным местом локализации вируса являются нервные центры головного мозга и ганглии спинного мозга, при его обострении нарушаются механизмы нейрогуморально-гормональной регуляции. При этом пораженными оказываются основные зоны синтеза биогенноактивных веществ, в частности гистамина и серотонина [И.А. Андриевская, 2004, 2007]. Установлено, что происходит нарушение взаимоотношения в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники в организме матери и синтеза катехоламинов [М.Т. Луценко и соавт., 2000, 2007].

Исследования, проведенные у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции, показывают, что активация вируса в нейронах стимулирует продукцию серотонина и выброс его в периферическую кровь. Активность моноаминоксидазы, разрушающей серотонин, снижается [И.А. Андриевская, 2004; М.Т. Луценко, 2003]. Биогенноаминные вещества провоцируют перекисное окисление липидов в мембранах иммунокомпетентных клеток, что подтверждается исследованиями фосфолипидного спектра мембран лимфоцитов периферической крови. Это приводит к нарушению иммунных реакций у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции [А.С. Соловьева, 2006]. В ответ на внедрение вируса герпеса активируется выработка антител. Комплексы антиген-антитело оказывают повреждающее действие на клетки тканей. Первыми в процесс включаются клетки крови и соединительной ткани, в том числе тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, в которых происходит поглощение и декарбоксилирование аминов. На поверхности этих клеток в ответ на взаимодействие с комплексом антиген-антитело вырабатывается большое количество биогенных аминов, которые усиливают патологические клеточные процессы, нарушая гомеостатическое равновесие организма. Гистамин, высвобождающийся из клеток, нарушает проницаемость мембраны и изменяет реологические свойства в сторону гиперкоагуляции [Т.С. Быстрицкая, 2009; Е.В. Веревкина, 2009].

Определенную роль в поддержании метаболического баланса в плаценте при отсутствии иннервации принадлежит нейроиммунноэндокринным медиаторам, в том числе биогенным аминам. Гистамин, как медиатор воспаления и иммунного ответа, имеет значение в активности системной воспалительной реакции организма беременной [А.И. Шорников, 2009].

На ранних этапах эмбрионального развития биогенные амины регулируют процессы клеточного деления, участвуя в формировании и функционировании компонентов митотического аппарата. Низкомолекулярные биологически активные вещества в доимплантационном периоде принимают участие в процессах элиминации, имплантации и миграции эмбриона [М.Т. Луценко, 2007; О.Н. Аржанова и соавт., 2006].

У беременных с обострением герпес-вирусной инфекции выявлено увеличение активности периферической серотонинергической системы. Между уровнем серотонина и стероидных гормонов в периферической крови установлена прямая и обратная связь [И.А. Андриевская, 2004; С. Bachert, 2002]. Характерно, что стероиды избирательно влияют на серотонинергическую систему. Негативная обратная связь имеет значение в нарушении функции фетоплацентарного комплекса [И.Г. Квиткина, 2008]. Активация гистаминовых и серотониновых рецепторов в ответ на повышенный синтез этих биогенных аминов способна вызвать генерализованный спазм сосудов [О.Н. Аржанова и соавт., 2006].

Уровень гистамина в организме имеет значение в активности ферментативных и метаболических реакций в фетоплацентарной системе. Задержка роста плода и хроническая гипоксия являются одним из основных симптомов снижения эндокринной функции плаценты [И.А. Андриевская, 2007; Т.С. Быстрицкая, 2009; В.Н. Кузьмин, 2001].

Заслуживают внимания данные о возможном проникновении гистамина из крови матери к плоду, что вызывает расширение кровеносных сосудов плаценты и пуповины, гистамин может блокировать вазоконстрикторное действие серотонина [Т.С. Быстрицкая, 2009; Е.Н. Веретенникова, 2006].

Гистамин обладает способностью тормозить наступление преждевременных родов. В норме он повышается к концу третьего триместра беременности. У здоровых доношенных новорожденных содержание катехоламинов значительно превышает аналогичные показатели у взрослых. Увеличение количества катехоламинов – необходимая реакция плода на стресс [Ю.В. Рец, 2008]. Наличие плацентарного блока для проникновения активных моноаминов из крови матери, с одной стороны, и существование системы синтеза и распада – с другой, лежит в основе биологической целостности системы «мать – плацента – плод» [М.Т. Луценко, 2007].

С помощью люминисцентно-гистохимического метода Кросса-Эвена-Роста для дифференцировки гистамина в плаценте были выявлены биоаминопозитивные структуры: децидуальная ткань, хориальная пластинка, сосуды и капилляры, синцитиотрофобласт [И.Р. Ижедерова и соавт., 2007].

Роль кортизола в развитии плацентарной недостаточности у беременных, инфицированных вирусом простого герпеса, изучена недостаточно. Но выявлены особенности в содержании данного гормона. Рост активности инфекции способствует увеличению индукции кортизола в 1,5 раза, затем он снижается. Полученные данные авторы объясняют адаптивной реакцией организма с последующим истощением гипофизарно-адренокортикального комплекса и снижением синтеза стероида надпочечниками матери и плода [И.А. Андриевская, 2008].

Продукция и секреция специфических антител к ВПГ-1,2 обеспечивают связывание внеклеточного вируса нейтрализующими антителами. Определенную роль играют уже предсуществующие антитела к другому типу ВПГ [В.А. Исаков и соавт., 2004; А.М. Савичева, 2009; А. Alanen, 2000]. Эти антитела являются мощнейшим иммунным механизмом связывания вируса герпеса. Достаточно высокий уровень противогерпетических антител у больных стабилизирует персистенцию вируса, но не предупреждает рецидивов [В.Ф. Долгушина, 2009; С.М. Клименко, 1998; P. Meylan et al., 2003]. Активация иммунокомпетентных клеток при герпес-вирусной инфекции усилива-

ет апоптоз и нарушает процессы ангиогенеза в плаценте [А.В. Колобов и соавт., 2008; Е.В. Лукьянова и соавт., 2009]. Взаимодействие ингибиторов и активаторов обеспечивает процесс рационального ангиогенеза в плаценте [Н.В. Орджоникидзе, 2008].

Вирусы семейства герпеса обладают тропизмом к эндотелиальным клеткам, с развитием воспалительной реакции непосредственно инфицируют эндотелий. Свое действие они опосредуют через нарушение в системе местного и общего иммунитета путем поражения эндотелия сосудов и нарушения гемостаза. Вирусы способны нарушать естественную тромбрезистентность эндотелиоцитов, ингибируя антикоагулянтные, антитромботические свойства [Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария, 2008; И.А. Салов, 2007; S. Fisher et al., 2000].

Снижение экспрессии тромбомодулина эндотелиоцитами приводит к уменьшению тромбомодулин-зависимой активации протеина С, что способствует повышенному тромбинообразованию. Вирусы герпеса способны индуцировать прокоагулянтные, протромботические свойства эндотелия, который продуцирует в 2-3 раза больше тромбина, что является одной из причин повышения агрегации тромбоцитов и снижения простациклина [А.Д. Макацария, 2008; Д.Н. Гафурова, 2009; A. Nicholson, 2001]. Вирусы герпеса, находящиеся в эндотелии, нарушают экспрессию молекул адгезии, увеличивая связывание эндотелиоцитами эффекторов воспаления, которые путем секреции цитокинов приводят к замене антикоагулянтных свойств на прокоагулянтные [Н.В. Долгушина, И.В. Князькин, 2008; R.W. Finberg, 2005; G.M. Vercelotti, 2002].

Механизм развития системной сосудистой адаптации связан с функционированием предшественников эндотелиальных клеток. Они образуются из циркулирующих мононуклеарных гематopoэтических клеток и, попадая в кровотоки, способны дифференцироваться в эндотелиальную выстилку сосудов. Предшественники эндотелиальных клеток могут мигрировать в область сосудистых повреждений и замещать дисфункциональный или стареющий эндотелий [Е.М. Вихляева, 2009].

Эндотелий сосудов ворсин хориона разделяет кровь плода и матери, циркулирующую по сосудам ворсин, а также кровь плода и матери, циркулирующую в межворсинчатом пространстве [В.А. Климов, 2008; Г.Т. Сухих и соавт., 2008].

Вирусы семейства герпес-вирусов обладают эндотелиотропным действием и непосредственно повреждают эндотелий сосудов с развитием воспалительной эндотелиопатии. Дисфункция эндотелия вызывает нарушение продукции вазодилататоров, что приводит к спазму сосудов и локальной ишемии хориона. Об этом свидетельствует увеличение размеров стволовых, якорных и концевых ворсин за счет отека их стромы. Сосуды микроциркуляторного русла сдавлены отеком стромы ворсин, стенки сосудов утолщены, что характеризует нарушение гемоплацентарного барьера [А.Д. Макацария, 2008; В.Н. Серов и соавт., 2008; К.А. Thomas, 1996].

Трансплацентарная передача вируса от матери к плоду возможна при обострении герпес-вирусной инфекции в первом триместре [М.Ю. Подзолкова и соавт., 2009]. В послеродовом периоде чаще выявляются массивные воспалительные изменения, нарушение дифференцировки ворсин хориона, их замедленное развитие, преждевременное старение, диссоциированное созревание, что имеет значение в патогенезе плацентарной недостаточности [А.П. Милованов, 1999; А.В. Цинзерлинг, 2002].

В плаценте встречаются различной степени выраженности нарушения дифференцировки структур [Н.И. Бубнова, 2008; И.Н. Гориков и соавт., 2006; В.Л. Тютюнник, 1999; 2006; Н. Dollner et al., 2002]. Поля ворсин находятся на разных стадиях развития. Преобладают терминальные ворсины, а наряду с ними – участки, содержащие незрелые и зрелые промежуточные хаотически склерозированные и единичные эмбриональные ворсины. Распространенное поражение стенок сосудов ворсин – очаговый эндovasкулит, иногда с некрозом части внутренней выстилки и формированием тромбов [А.П. Милованов, 1999; В.И. Краснопольский и соавт., 2006; Е.В. Лукьянова и соавт., 2009].

Основными функциями эндотелия являются барьерно-транспортная, поддержание сосудистого тонуса, метаболическая и участие в иммунологи-

ческих реакциях [В.А. Климов, 2008]. Эндотелий сосудов посредством синтеза вазодилататоров и вазоконстрикторов играет определенную роль в регуляции сосудистого тонуса и состояния микроциркуляции [В.Ф. Долгушина, 2009; И.А. Салов, 2007]. Нарушение продукции эндотелиальных факторов лежит в основе эндотелиальной дисфункции [Е.М. Вихляева, 2009; И.В. Князькин и соавт., 2007; F.L. Visseren, 2000].

Повреждение эндотелия может быть следствием ишемии при снижении объемной скорости кровотока в межворсинчатом пространстве. В условиях гипоксии активизируется система перекисного окисления липидов с образованием свободных кислородных радикалов и высвобождением из активных нейтрофилов эластазы [Н.В. Долгушина, 2008; Г.Т. Сухих и соавт., 2008].

Клетки поврежденного эндотелия выполняют роль антигенов, стимулируют выработку антител с отложением иммунных комплексов под эндотелием сосудов трофобласта [А.Д. Макацария, 2008].

Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте определяются степенью васкуляризации ворсин, зависящей от времени рецидива, наличия функциональных синцитиальных узелков и количества крови в межворсинчатом пространстве. Герпес-вирусная инфекция потенцирует формирование компенсаторно-приспособительных процессов [М.Е. Железнова, 2008; А.В. Цинзерлинг, 2002].

В плаценте при герпес-вирусной инфекции выявляются гистологические признаки дистрофии синцития, соединительной ткани и стенки кровеносных сосудов ворсин хориона. В сосудах крупных и средних ворсин часто встречаются воспалительные изменения, полнокровие и облитерация просвета [И.Н. Гориков, 2008; И.В. Довжикова, 2006].

Плацента проницаема для Ig класса G и не проницаема для IgM. Циркулирующие иммунные комплексы, количество которых увеличивается с нарастанием титра антител, достигают фетоплацентарного барьера [В.И. Кулаков и соавт., 2004; Н.Ю. Владимирова, Г.В. Чижова, 2009].

С помощью электронно-микроскопических исследований установлено, что вирусы, проникая в цитоплазму клеток фетоплацентарного барьера, из-

меняют его морфофункциональное состояние и метаболические процессы. При частичном разрушении фетоплацентарного барьера возможно проникновение в кровь плода вирусов и иммунных комплексов от матери, которые внедряются в стенку сосудов пуповины и поражают органы плода [И.В. Довжикова, 2004; М.Т. Луценко 2000, 2008].

В настоящее время получены новые данные по патогенезу плацентарной недостаточности, основанные на фундаментальных исследованиях. Изучается роль эндотелиальной дисфункции, мутации и полиморфизма генов, предрасполагающих к тромбофилии, нарушению баланса регуляторов ангиогенеза сосудисто-эндотелиального и фактора роста плаценты в развитии плацентарной недостаточности. Причиной является способность вирусов поражать эндотелий сосудов плаценты, особенно в период обострения. Эндотелий принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса. При этом дилатацию сосудов обеспечивают гистамин, простаглицлин и оксид азота, вазоконстрикторное действие оказывают эндотелин-1, тромбоксан, серотонин. Их синергичное действие является основным условием для равномерного поступления кислорода и питательных веществ к плоду [А.Н. Стрижаков, 2009]. Вирусы семейства герпес-вирусов обладают эндотелиотропным действием и могут непосредственно повреждать эндотелий сосудов [В.Ф. Долгушина, 2009; А.В. Колобов, 2008]. Эндотелиальная дисфункция во время беременности является патологическим состоянием и лежит в основе многих осложнений, в том числе плацентарной недостаточности [В.А. Климов, 2008; А.Д. Макацария, 2008; В.М. Синельникова, 2005; В. Olofson et al., 1996].

Выраженность клинических проявлений плацентарной недостаточности определяют два обстоятельства: недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии матки, вследствие чего меньшее число материнских сосудов вовлекается в плацентарное кровообращение, и нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов [О.Н. Аржанова и соавт., 2006]. Снижение биосинтеза простаглицлина и оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровообращении сопровожда-

ются спазмом сосудов и локальной ишемией хориона. Локальная ишемия хориона вызывает активацию тромбоцитов и выброс вазоконстрикторных факторов. Нарушение локального гомеостаза приводит к тромбозу межворсинчатого пространства и нарушению маточно-плацентарного кровотока [И.А. Андриевская, 2004; В.Л. Тютюнник, 2008].

Интенсивность маточно-плацентарного кровотока является основным фактором, определяющим поступление кислорода к плоду. При недостаточном снабжении плацентарной ткани оксигенированной кровью в трофобласте нарушается течение метаболических процессов. В условиях, когда кровь, омывающая межворсинчатое пространство, недостаточно насыщена кислородом, трофобласт компенсирует собственные метаболические потребности за счет увеличения площади капиллярной сети плодовой части плаценты. Если способность плаценты к развитию коллатерального кровообращения не удовлетворяет полностью потребности плода, то в недостаточно кровоснабжаемых участках плацентарной ткани развиваются выраженные нарушения микроциркуляции и локальные ишемические изменения. Нарушается плацентарная перфузия, создаются условия для отставания темпов роста и развития плода [В.И. Краснопольский и соавт., 2006].

При обострении герпес-вирусной инфекции выявлены выраженные нарушения гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса. У беременных с титром антител к вирусу простого герпеса более 1:6400-1:12800 гемодинамические нарушения наблюдаются в большинстве случаев и имеют критический характер. Повышенное сосудистое сопротивление сохраняется на протяжении всей беременности и с трудом поддается коррекции. При обострении герпес-вирусной инфекции в первом триместре снижение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в третьем триместре обнаружено у 60% беременных [В.Б. Приходько, 2008].

Одним из распространенных и информативных методов выявления плацентарной недостаточности является ультразвуковая фетометрия [Е.И. Барановская и соавт., 2004; А.Н. Стрижаков, 2009]. В диагностике за-

держки роста плода большое значение имеет снижение темпов недельного прироста основных фетометрических показателей. Динамическое ультразвуковое наблюдение с интервалом в 1–2 недели обеспечивает чувствительность в 100% и специфичность в 88%. Перинатальные инфекции являются причиной не менее 10% всех случаев задержки роста плода. При врожденных вирусных инфекциях она достигает 65% случаев [Г.Б. Безнощенко, 2003; Н.Ю. Владимирова, 2009].

Эхографическими маркерами внутриутробного инфицирования являются задержка роста плода, снижение или увеличение амниотического индекса, наличие гиперэхогенных включений в структуре головного мозга и печени, увеличение размеров живота плода по сравнению со стандартными показателями, расширение чашечно-лоханочного комплекса, несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку и нарушение ее структуры [Н.Ю. Владимирова, 2009; В.И. Кулаков и соавт., 2004].

Данные об информативности методов функциональной диагностики в прогнозировании риска реализации внутриутробного инфицирования противоречивы. Некоторые авторы считают, что их диагностическая ценность не превышает 50%, другие изменения, регистрируемые при ультразвуковой эхографии, кардиотахографии и доплерометрии, относят не к внутриутробному инфицированию, а к осложнениям, связанным с ним [Е.Г. Платонова, 2003].

При неосложненной беременности снижение периферического сосудистого сопротивления в плаценте с увеличением срока связано с развитием ворсинчатого дерева плацентарной ткани и васкуляризацией концевых ворсин. У беременных с герпес-вирусной инфекцией повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины при хронической плацентарной недостаточности происходит за счет снижения конечной диастолической скорости кровотока, что свидетельствует о повышении периферического сопротивления плодовой части плаценты [С.А. Клещеногов, 2009; Д.М. Магометханова и соавт., 2008].

На состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока оказывает влияние физиологический баланс вазоактивных факторов в

крови матери. У 33% беременных, инфицированных вирусом герпеса, он снижен [В.Б. Приходько, 2008].

Одним из этиологических факторов развития хронической плацентарной недостаточности является дефицит кислорода. Потребность в кислороде обеспечивается во время беременности рядом приспособительных реакций, в которых особое место занимает система крови [Н.А. Федорова, 1976]. Эритроциты в периферической крови составляют связующее звено между внешним и тканевым дыханием и обеспечивают адекватную доставку кислорода в ткани. Повышение потребности организма в кислороде в период беременности вызывает активацию процессов эритропоэза и газотранспортной функции эритроцитов. Известно, что у беременных возникает устойчивая гипервентиляция легких и гиперкапния, увеличивается объем циркулирующей крови, происходит активация эритропоэза, которая ведет к увеличению числа циркулирующих в крови эритроцитов, усилению процесса гемоглобинообразования [В.В. Алатырцев и соавт., 1987]. При обострении герпес-вирусной инфекции в организме беременных формируются условия, способствующие развитию железодефицитного эритропоэза, выраженность которого определяется содержанием сывороточного эритропоэтина. Результатом уменьшения эритропоэтического стимула является снижение общего количества циркулирующих в крови эритроцитов и ретикулоцитов, уменьшение содержания общего гемоглобина. Неэффективный эритропоэз в результате сниженной продукции эритропоэтина – триггер в развитии анемии [И.Г. Квиткина, 2008; А.Г. Румянцева, 2003].

Важную роль в состоянии газотранспортной функции эритроцитов имеет сродство гемоглобина к кислороду, которое определяется следующими показателями крови: реакцией нейтрализации, парциальным давлением углекислого газа и 2,3-дифосфоглицератом. Последний занимает центральное место в механизмах регуляции способности отдавать и присоединять кислород [А.Я. Николаев и соавт., 2004].

При обострении герпес-вирусной инфекции наблюдается явление метаболического ацидоза в крови матери и новорожденного вследствие накоп-

ления недоокисленных продуктов обмена. В этих условиях происходит максимальный сдвиг кислотно-основного состояния крови. Неблагополучное нарушение обменных процессов у беременной определяет ответную реакцию плода. По мере нарастания ацидоза у матери увеличивается ацидоз в крови новорожденного [И.А. Андриевская, 2007].

Другим критерием, указывающим на возможное изменение газообмена в системе «мать – плацента – плод», является  $p\text{CO}_2$ . При обострении герпесвирусной инфекции во время беременности значение  $p\text{CO}_2$  в крови матери снижается, развивается состояние гипоксии за счет нарастания физиологической гипервентиляции. В крови новорожденных  $p\text{CO}_2$  увеличивается, что приводит к развитию ацидоза [М.Т. Луценко, 2004].

Согласно данным некоторых исследователей, снижение сродства гемоглобина к кислороду при нарастании внутриэритроцитарного содержания 2,3-ДФГ определяется специфическим связыванием его с деоксигемоглобином, а также способностью дифосфоглицерата благодаря свойствам аниона уменьшать внутриклеточный рН (эффект Бора). Частой причиной снижения кислородной емкости гемоглобина является повышение в крови окисленного производного гемоглобина – метНв, не способного обратимо присоединять кислород. Снижение выделяющегося из гемоглобина кислорода в сосудистом русле на уровне капилляров при нормальном  $p\text{O}_2$  может быть обусловлено увеличением в крови содержания гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду, в том числе фетального гемоглобина и  $\beta$ -N-гликолизированного гемоглобина. Возможно появление новых производных гемоглобина с измененным сродством к кислороду вследствие взаимодействия молекулы гемоглобина со специфическими соединениями [А.Я. Николаев и соавт., 2004].

Снижение сродства гемоглобина к кислороду обусловлено усилением гликолиза в эритроцитах матери, что вызывает повышение в них (в среднем на 30%) содержания 2,3-ДФГ. Содержание 2,3-ДФГ в эритроците – важнейший критерий его функциональной полноценности, так как обмен энергией в безъядерных эритроцитах человека осуществляется в основном за счет

2,3-ДФГ. Количество 2,3-ДФГ в эритроцитах значительно больше, чем АТФ. В процессе физиологической беременности содержание 2,3-ДФГ существенно не отличается от такового у здоровых небеременных женщин. Однако в первом и втором триместрах имеется тенденция к увеличению этого метаболита. При наличии гипоксии содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах повышается еще значительнее. Увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах матери и новорожденного при обострении герпес-вирусной инфекции связано с увеличением связывания 2,3-ДФГ с деоксигемоглобином. В результате уменьшается свободная форма деоксигемоглобина, что способствует усилению синтеза 2,3-ДФГ [И.А. Андриевская, 2004; И.Г. Квиткина, 2008].

Причиной повышенного сродства гемоглобина к кислороду плодов и новорожденных является более низкая способность фетального гемоглобина взаимодействовать с 2,3-ДФГ по сравнению с гемоглобином А у взрослых [А.А. Масчан, 1998]. Полагают, что указанная особенность регуляции кислородотранспортной функции гемоглобина благоприятствует трансплацентарному переходу кислорода от матери к плоду и насыщению крови кислородом у новорожденных в период адаптации к внеутробному существованию в условиях еще несовершенной функции их внешнего дыхания [А.К. Leung, 2001].

Снижение содержания 2,3-ДФГ отмечается при тяжелых расстройствах дыхания у недоношенных детей. Опубликованы работы, в которых подчеркивается значение исследования содержания 2,3-ДФГ, фракций отдельных гемоглобинов,  $pCO_2$  и  $pH$  в периферической крови матерей и новорожденных для объективной оценки изменений сродства гемоглобина к кислороду [М.К. Соболева и соавт., 1993]. Однако до настоящего времени в литературе встречаются единичные противоречивые сведения о содержании оксиНв, метНв, 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах матери и новорожденного при гипоксии, вызванной бактериальной и вирусной инфекциями [И.А. Андриевская, 2004].

При недостаточном снабжении плацентарной ткани оксигенированной кровью в трофобласте нарушаются метаболические процессы. В условиях, когда кровь, омывающая межворсинчатое пространство, недостаточно насы-

щена кислородом, трофобласт компенсирует собственные метаболические потребности за счет увеличения площади капиллярной сети плодовой части плаценты. Если способность плаценты к развитию коллатерального кровообращения не удовлетворяет полностью потребности плода, то в недостаточно кровоснабжаемых участках плацентарной ткани развиваются выраженные нарушения микроциркуляции и локальные ишемические изменения, которые становятся причиной отставания темпов роста и развития плода [И.Г. Квиткина, 2008].

Недостаточное поступление кислорода в межворсинчатое пространство оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта. Усиленная васкуляризация фетоплацентарной ткани, которая происходит в условиях недостаточного поступления кислорода, приводит к истощению энергетических резервов клеток. По мере истощения запасов АТФ сосудистые клетки реализуют свои энергетические потребности за счет процессов анаэробного гликолиза [P. Akanitapichat et al., 2000; L.H. Allen, 2000].

Во время беременности синтез и секреция биологически активных веществ, в том числе гормонов, обеспечивающих адекватное развитие и рост плода, происходят в организме матери, а также в плаценте, в надпочечниках и в печени плода. В регуляции обменных процессов ведущая роль принадлежит гормональной функции плаценты. Продукция гормонов, аналогичных по биологическим и иммунологическим свойствам гипофизарным, белковым и стероидным гормонам женского организма, происходит с использованием материнских и плодовых предшественников. Эндокринная функция плаценты контролируется не гипоталамо-гипофизарной системой, а осуществляется единой функциональной системой «мать – плацента – плод». При обострении герпес-вирусной инфекции у беременных вирус активизируется и с кровью матери попадает в плаценту, поражает плацентарный барьер, и как следствие – синтез гормонов в плаценте [В.Я. Кицак, 2004; В.М. Сидельникова, 2005; M.J. Soares, 2004].

Способность вирусов запускать генетическую программу гибели клеток приводит к уменьшению числа клеток синцитиотрофобласта, являющегося основным местом синтеза стероидных гормонов в плаценте.

С ростом срока беременности увеличивается потребность в холестерине как основном предшественнике стероидных гормонов. По мнению ряда ученых, при обострении герпес-вирусной инфекции в первом триместре нарушаются все этапы синтеза холестерина: биосинтез мевалоновой кислоты – на первом этапе, образование из нее сквалена – на втором, циклизация сквалена и образование холестерина. Снижение синтеза холестерина, обусловленное подавлением ферментативной активности, приводит к снижению продуктов стероидогенеза и способствует развитию гормонального дисбаланса. При увеличении титра антител IgG к вирусу простого герпеса снижение синтеза холестерина, возможно, связано с несовершенством компенсаторно-приспособительных процессов [М.Т. Луценко, 2002; И.В. Довжикова, 2004].

Синтез хорионического гонадотропина начинается в стадии морулы (6-8-й день после оплодотворения яйцеклетки) и секретируется клетками синцитиотрофобласта на протяжении всей беременности. Хорионический гонадотропин – это специфический гормон беременности, обеспечивающий персистенцию желтого тела и подавление циклической деятельности яичников, формирование децидуальной оболочки эндометрия. Он является иммунодепрессантом и оказывает влияние на локальные иммунорегуляторные реакции на границе «мать – плод», обеспечивая плаценте роль иммунологического барьера [М.Л. Алексеева и соавт., 2006].

Увеличение содержания  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременной является маркером хромосомной патологии плода: наиболее часто у плода триплоидного или тетраплоидного кариотипов – синдром Дауна, синдром Эдварса, множественные пороки развития [Н.В. Кобозева, 1986]. Более высокое содержание хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременных относительно контрольных значений

выявлено при раннем токсикозе. В 15-18 недель это прогностический признак задержки роста плода и преждевременных родов [Э.Р. Баграмян, 1984; Г.М. Савельева и соавт., 1991]. Снижение хорионического гонадотропина наблюдается при плацентарной недостаточности, внематочной беременности, несостоявшемся выкидыше и антенатальной гибели плода. Данные литературы об исследовании уровня хорионического гонадотропина в скрининговом режиме, как доклинического маркера плацентарной недостаточности, гипоксии и гипоксии плода, противоречивы [Г.М. Савельева и соавт., 1991; В.М. Сидельникова, 2005].

Основным предшественником в синтезе эстрогенов в плаценте является дегидроэпиандростерон (ДЭА-С). Литературные данные в отношении количественного содержания ДЭА-С в крови беременных и новорожденных при патологических состояниях разноречивы. У недоношенных новорожденных содержание гормона гораздо выше, чем у доношенных. В условиях герпес-вирусной инфекции данные о содержании ДЭА-С в крови матери неоднозначны. В работах И.А. Андриевской, М.Т. Луценко (2004, 2008) указано, что при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности происходит снижение ДЭА-С, что составляет риск развития плацентарной недостаточности.

При анализе гистологического исследования плаценты и надпочечников плода на фоне обострения герпес-вирусной инфекции у матери получены результаты, свидетельствующие о морфологическом поражении тканевых структур, что указывает на снижение эндокринной функции этих органов. В электронно-микроскопических препаратах плацент у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции было выявлено изменение структурного слоя хориального симпласта. Эмбриональные надпочечники характеризовались недоразвитием коркового вещества. Совокупность выявленных структурных изменений тканей плаценты и надпочечников эмбриона – результат взаимного влияния вируса герпеса и биогенных аминов на синтез эстрогенов [И.В. Довжикова, 2008]. Поэтому раннее выявление снижения содержания

ДЭА-С в сыворотке крови беременных является одним из маркеров снижения синтеза эстриола в плаценте, патологии беременности и состояния плода [М.Т. Луценко, 2005; К.В. Шмагель, 2004]. Во время ремиссии герпес-вирусной инфекции у беременной выявлено незначительное снижение эстриола в сыворотке крови, при обострении оно более значимо [А.С. Соловьева, 2007].

При выработке антител к вирусу простого герпеса в организме беременной женщины в небольшом титре отмечено незначительное снижение прогестерона в крови. Нарастание титра антител IgG к вирусу герпеса соответствует снижению прогестерона на 28–30%, в случае генерализации инфекции – до 48,5% [И.А. Андриевская, 2004; И.Г. Квиткина, 2008].

В гомогенате ворсинчатого хориона и зрелой плаценты при обострении герпес-вирусной инфекции выявлено снижение содержания эстрогенов, прогестерона и его метаболита 17-ОН-прогестерона [И.В. Довжикова, 2005].

Большинство авторов указывает на информативность в диагностике хронической плацентарной недостаточности содержания плацентарного лактогена в сыворотке крови [Э.Р. Баграмян, 1984; S. Handwerger, 2000]. У беременных с острыми вирусными инфекциями значительное снижение содержания плацентарного лактогена выявляется с первого триместра [М.Т. Луценко, 2007]. В диагностике нарушения функции плаценты имеет значение определение плацентарного лактогена в амниотической жидкости и взаимосвязь его с содержанием в крови [О.В. Макаров и соавт., 2003; Н.В. Орджоникидзе, 2008].

Однонаправленность изменений в содержании ДЭА-С, эстриола и прогестерона в крови беременных в зависимости от величины титра антител IgG к вирусу герпеса стала основанием для выделения трех стадий нейрогормональных реакций фетоплацентарного комплекса: напряжения, неустойчивости реакции и истощения эндокринной функции в системе «мать – плацента – плод». С позиций патофизиологических механизмов формирования плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией выделены начальная (снижается синтез плацентарных гормонов) и хроническая

(одновременно снижается синтез фетальных гормонов) формы [И.А. Андриевская, 2007; Т.С. Быстрицкая, 2009; Т.С. Квиткина, 2008].

Таким образом, при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности в нейронах головного и спинного мозга стимулируется синтез гистамина и серотонина, которые активизируют метаболические и ферментативные реакции в фетоплацентарной системе. Снижается эндокринная функция плаценты.

Нарушаются процессы эритропоза и газотранспортной функции эритроцитов в системе «мать – плацента – плод». Тропизм вируса герпеса к эндотелию, в том числе ворсин хориона, развитие в них воспалительной реакции лежат в основе нарушения морфологической структуры плаценты, а также плацентарной недостаточности. Процесс усугубляется наличием ассоциированных с вирусом простого герпеса других инфекционных возбудителей.

Недостаточное поступление оксигенированной крови в межворсинчатое пространство и плодовый кровоток имеют значение в развитии гипоксии плода и асфиксии новорожденных.

## **Глава 2. Течение беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у матерей с герпес-вирусной инфекцией**

Обследование беременных женщин осуществлялось на базе клинического отделения патологии беременности Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН и лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких» (руководитель – академик РАМН М.Т. Луценко).

Проведено комплексное обследование 150 беременных женщин в 6-12, 21-24 и 32-36 недель, в том числе: 30 без выявленных инфекций (1-я группа, контрольная); 90 – с обострением ВПГ-1,2 в 6-12 недель (2-я группа, основная) и 30 – с стойкой ремиссией ВПГ-1,2 (3-я группа, сравнения). В зависимости от ассоциаций ВПГ-1,2 с другими инфекционными возбудителями в основной группе мы выделили три подгруппы: 2,а – 30 беременных в ассоциации с ЦМВ инфекцией; 2,б – 30 беременных в ассоциации с условно-патогенной инфекцией; 2,в – 30 беременных в ассоциации с хламидийной инфекцией. Новорожденные (n=151, одна двойня) обследуемых матерей составили соответствующие группы и подгруппы.

По показателям титра антител Ig G к ВПГ-1,2 в сыворотке крови в основной группе выделены беременные с титром 1:1600-1:3200 (45) и 1:6400-1:12800 (45). У беременных контрольной и группы сравнения титр антител к ВПГ-1,2 не превышал 1:400. Беременные основной группы обследованы в острую стадию заболевания (6-12 недель) и повторно в стадию ремиссии (21-24 и 32-36 недель).

Степень активности системной воспалительной реакции организма беременных с обострением герпес-вирусной инфекции оценивали по клиническим данным: гипертермия, тахикардия, везикулезные высыпания на коже лица, увеличение подчелюстных лимфатических узлов; по результатам клинического анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитоз или лейкопения, лимфоцитоз), содержания в сыворотке крови гистамина и титра антител к ВПГ-1,2.

Рецидив хронической герпес-вирусной инфекции установлен на основании параллельного тестирования парных сывороток, полученных через 10-12 дней от начала заболевания, и по присутствию высокоавидных антител в сыворотке крови (индекс авидности IgG более 70%). В 21-24 недели титр антител Ig G к ВПГ-1,2 исследовали повторно для оценки динамики течения заболевания и эффективности лечения.

У всех беременных проводились бактериоскопическое, бактериологическое исследования содержимого цервикального канала, уретры и серологическая диагностика, позволившие исключить обострение инфекций, ассоциированных с герпес-вирусной.

В клиническом аспекте течения хронического вирусного процесса в течение года до наступления беременности уделяли внимание частоте и длительности рецидивов герпес-вирусной инфекции. Выясняли объем прегравидарной подготовки, в том числе обследование на наличие инфекционных возбудителей: серологическое исследование на гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ/СПИД, TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия), бактериоскопическое и бактериологическое исследования из цервикального канала и уретры, клинической иммунограммы и лечение, проведенное при планировании беременности. Изучали наличие острых и хронических экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Уточняли характер менструальной функции, репродуктивный анамнез (количество и исход предыдущих беременностей), осложнения в родах и в послеродовом периоде, состояние новорожденных и детей до года жизни.

Клиническое обследование включало оценку состояния кожных покровов и слизистых, периферических лимфатических узлов (подчелюстных, околушных, затылочных), щитовидной железы. Анализировались функция внешнего дыхания, состояние сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Все беременные осмотрены терапевтом, отоларингологом, окулистом, стоматологом и врачами других специальностей по показаниям.

Возраст обследованных беременных 25-26 лет.

Наследственность по линии матери отягощена у 41,1% женщин: артериальной гипертензией (21,1%), онкологическими заболеваниями (10%), сахарным диабетом (5,6%), бронхиальной астмой (4,4%); по линии отца отягощена у 33,3%: артериальной гипертензией (12,2%), хронической обструктивной болезнью легких (10%), онкологическими заболеваниями (7,7%), врожденным пороком сердца (3,3%).

При планировании настоящей беременности 28,8% супружеских пар были обследованы на инфекции, передаваемые половым путем (выявлены в каждом втором случае). Все супружеские пары получили этиотропную и противовирусную терапию для профилактики рецидива герпес-вирусной инфекции.

Анамнез заболевания в течение года до наступления настоящей беременности характеризовался обострением герпес-вирусной инфекции 4-5 раз в год, у беременных с стойкой ремиссией – не более 1-2 раз. Клинически обострение проявлялось везикулезными высыпаниями на слизистой губ, коже крыльев носа, носогубного треугольника, слабостью, гипертермией. Увеличение лимфоузлов подчелюстной группы отмечалось не у всех. Клинические проявления рецидива заболевания продолжались 3-5 дней.

Все женщины взяты на учет по беременности до 12 недель.

Среди беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в первом триместре у 31,1% женщин эта беременность первая. Обращала внимание высокая частота повторнобеременных, имеющих в анамнезе неблагоприятный репродуктивный опыт. У 20% беременных с частыми рецидивами настоящей беременности предшествовал самопроизвольный выкидыш в ранние сроки гестации, у 7,7% – несостоявшийся выкидыш, у 5,1% – внематочная беременность. Более неблагоприятный исход предыдущей беременности – у женщин с микст-инфекцией, особенно вируса простого герпеса в ассоциации с хламидийной инфекцией. Частота преждевременных родов в анамнезе составила 7,7%, что вдвое выше по сравнению с беременными, у которых была стойкая ремиссия.

На экстрагенитальные заболевания в анамнезе указывали 62,2% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и 20% – с стойкой ремиссией. В структуре заболеваний преобладали хронический пиелонефрит (26,7%), болезни верхних дыхательных путей (23,3%), хронический бронхит (12,2%).

На гинекологические заболевания в анамнезе указывали 88,9% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и 43,3% – с стойкой ремиссией. Структура гинекологических заболеваний у этих беременных неодинакова. В основной группе преобладали хронический эндометрит и сальпингоофорит (27,8%), в сравниваемой – эрозия шейки матки (13,3%). Нарушение менструальной функции и бесплодие отмечались одинаково часто. Гинекологические заболевания диагностированы втрое чаще у женщин с герпес-вирусной инфекцией в ассоциации с хламидийной.

Во время настоящей беременности инфекционные заболевания у беременных обследуемых групп диагностированы в 86,6% и в 13,3% случаев соответственно. Наиболее распространенным заболеванием был острый ринофарингит (68,8%), который наблюдался чаще при герпес-вирусной инфекции в ассоциации с ЦМВ и хламидийной. Острый гайморит и хронический бронхит диагностированы в 10,4% случаев.

При анализе течения беременности мы отметили высокую частоту железодефицитной анемии в основной группе (рис. 1), которая диагностирована в первом триместре у 27,8%, в третьем – у 73,3%.

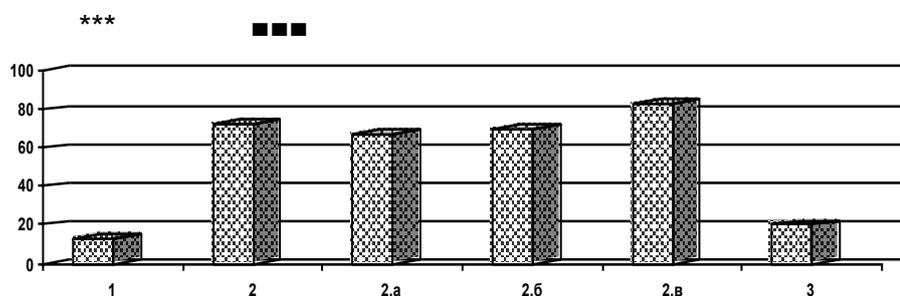


Рис. 1. Частота (в %) анемии у беременных.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\*–  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; ■■■ –  $p < 0,001$  – 2 и 3 группами.

Во всех случаях анемия соответствовала легкой степени тяжести. Все беременные получили антианемическую терапию, которая оказалась частично эффективной и имеющей значение в прогрессировании степени тяжести. В Амурской области частота анемии у беременных достигает 27% и выявляется во второй половине беременности.

У беременных с обострением герпес-вирусной инфекции с титром антител к ВПГ-1,2 1:1600-1:3200 угрожающий выкидыш в 6-12 недель диагностирован в 37,7% случаев, с более высоким титром (1:6400-1:12800) – в 1,7 раза чаще. У 9% беременных на основании анамнеза, клинических данных и ультразвуковой эхографии диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, проведена хирургическая коррекция.

Причины угрозы прерывания беременности при герпес-вирусной инфекции многофакторны. При хроническом эндометрите снижается секреторная трансформация эндометрия и, как следствие, нарушается процесс плацентации с формированием первичной плацентарной недостаточности. Воспалительные заболевания эндометрия сопровождаются снижением эндометриального белка гликоделина, что свидетельствует о белковообразовательной функции эндометрия и имеет немаловажное значение в процессе плацентации [Ю.С. Балханов, 2008; Е.Е. Воропаева, 2008; А.В. Найденова, 2005; Е.В. Николаева, 2005]. Сальпингоофорит в анамнезе, возможно, играет роль в нарушении фолликулогенеза в яичниках и гипофункции желтого тела. В условиях хронического воспалительного процесса в эндометрии снижается местный иммунитет за счет натуральных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов и увеличения Т-супрессоров. Заслуживают внимания результаты исследований по развитию аутоиммунного процесса при оофорите [В.Н. Серов, М.В. Царегородцева, 2008].

Первичная плацентарная недостаточность диагностирована у 33,2% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и в 1,7 раза чаще – с титром антител 1:6400-1:12800. Клинически она характеризовалась наличием симптомов угрожающего аборта. У 47,8% беременных с высоким титром

антител визуализировались косвенные признаки плацентарной недостаточности: предлежание хориона у 42,2%, отслойка хориона с образованием ретрохориальной гематомы небольших размеров и деформация плодного яйца у 13,3%. Возможными причинами предлежания хориона в наших исследованиях являются дистрофические изменения слизистой оболочки матки вследствие хронического эндометрита, выкидышей в анамнезе. Имеются данные, что при хронической герпес-вирусной инфекции нарушению плацентации способствуют увеличение фактора некроза опухоли, противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, которые участвуют в повреждении эндотелия сосудов и повышении апоптоза [Т.М. Жорник, 2007; Т.М. Климов, 2007]. В условиях инфекции и связанной с ней патологии репродуктивной системы у этих женщин не исключаются снижение протеолитических свойств плодного яйца, глубины инвазии трофобласта и отклонения в развитии хориона в виде атрофии ворсин [В.И Кулаков и соавт., 2004; Е.В. Лукьянова, 2009].

У беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и титром антител IgG в пределах 1:6400-1:12800 угрожающие преждевременные роды диагностированы втрое чаще, чем с более низким титром, а также в ассоциации с хламидийной и условно-патогенной инфекциями.

Хроническая плацентарная недостаточность в третьем триместре диагностирована у 73,3% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции. Прослеживалась прямая зависимость между титром антител к вирусу простого герпеса, частотой и степенью тяжести этого осложнения. Декомпенсированная форма диагностирована только у беременных с высоким титром антител (1,5%), субкомпенсированная – в 3,7 раза чаще по сравнению с беременными, имеющими более низкие титры.

Окончательную верификацию диагноза плацентарной недостаточности мы провели на основании результатов гистологического исследования последа. При компенсированной форме плацентарной недостаточности компенсаторные изменения преобладают над дистрофическими. Это проявляется в малом количестве или отсутствии синцитиальных почек, встречается ан-

гиоматоз ворсин, промежуточные дифференцированные и в небольшом количестве терминальные ворсины, группы промежуточных зрелых ворсин, отложения кальция в ворсинах и в межворсинчатом пространстве. Субкомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности морфологически проявляется инволютивно-дистрофическими изменениями. Характерны очаговые или диффузные нарушения созревания ворсин. В отдельных случаях плацента представлена терминальными и промежуточными зрелыми ворсинами, встречается патологическая незрелость плаценты, как вариант дифференцированных промежуточных ворсин (дефицит синцитио-капиллярных почек, недифференцированность синцитиокапиллярных мембран). Отмечается фибриноидный некроз ворсин, склероз сосудов ворсин, диффузно-очаговые стазы в них, наличие кальция в сосудах ворсин и в межворсинчатом пространстве. Декомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности характеризуется резко выраженными изменениями в виде склероза, полнокровия, пареза сосудов и стаза в них крови. Отмечается большое количество обширных псевдоинфарктов с отложением кальция. В межворсинчатом пространстве выявлены отложения кальция и фибриноида.

Частота и структура осложнений беременности приведены на рис. 2.

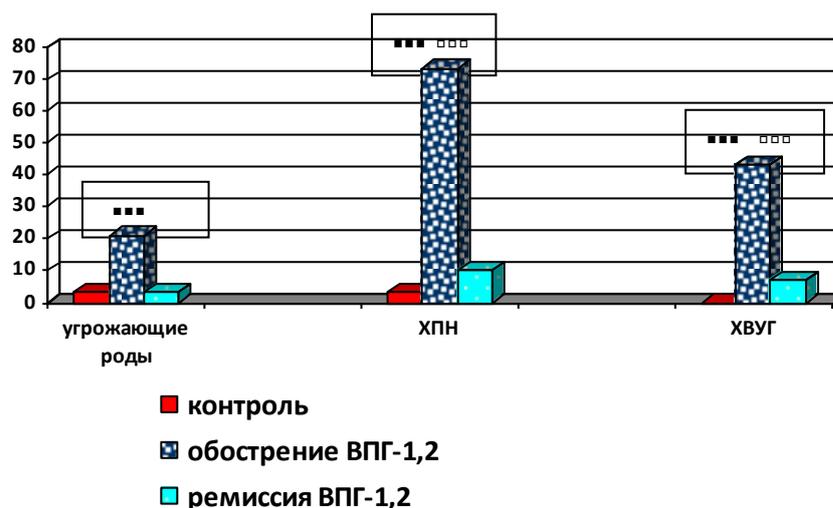


Рис. 2. Частота (в %) и структура осложнений беременности.

Примечание. \*\*\* – достоверность различия между группами контроля и с обострением ВПГ-1,2; □□□ – с обострением ВПГ-1,2 и с ремиссией ВПГ-1,2 ( $p < 0,001$ ).

Хроническая внутриутробная гипоксия диагностирована у 43,3% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции, при стойкой ремиссии – у 6,7%. Частота гипоксии плода пропорциональна титру антител к вирусу простого герпеса, она в 3 раза выше при высоком титре. Наиболее неблагоприятно влияние на плод у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции в ассоциации с ЦМВ и условно-патогенными возбудителями.

Преждевременные роды в 32-36 недель произошли у 6,9% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции. Частота преждевременных родов в Амурской области 4,2%. При доношенной беременности роды через естественные родовые пути произошли в 77,3% случаев, операцией кесарева сечения – в 22,7% случаев. В каждом втором случае диагностированы осложнения в родах: аномалии сократительной деятельности матки и преждевременное отхождение околоплодных вод.

Возможной причиной преждевременного разрыва плодных оболочек в наших исследованиях является воспалительная инфильтрация тканей последа, представленная наличием очагов продуктивного воспаления в базальной мембране плаценты и в децидуальном слое плодных оболочек, в некоторых случаях – до трансмурального некроза, что сопровождается преждевременным излитием околоплодных вод и высоким риском восходящего инфицирования.

Частота осложнений в послеродовом периоде у родильниц с обострением герпес-вирусной инфекции во время беременности составила 14,4% и не зависела от ассоциированных с вирусом простого герпеса инфекционных возбудителей. Преобладающим осложнением был эндометрит, доклиническая стадия которого характеризовалась субинволюцией матки. Диагноз «эндометрит» установлен на основании клинических, лабораторных данных (клинический и биохимический анализы крови), ультразвуковой эхографии с доплерографией маточных и аркуатных артерий.

Допплерометрическое исследование кровотока показывает, что в маточных артериях у родильниц с послеродовым эндометритом он имеет свои особенности по сравнению с родильницами с нормальным течением после-

родового периода. На 4-е сутки послеродового периода кривая скорости кровотока в аркуатных артериях матки характеризуется снижением систоло-диастолического отношения и индекса резистентности, без положительной динамики к 8-м суткам. Снижение индексов кривой скорости кровотока в сосудах матки объясняется развитием эндометрита, что характерно для патофизиологического механизма развития воспаления. Он заключается в последовательных сосудистых реакциях в виде кратковременного спазма артериол, затем расширения и увеличения объемной скорости кровотока [О.А. Шаршова, 2004].

При подозрении на патологический субстрат в полости матки по данным ультразвуковой эхографии проведена лечебно-диагностическая гистероскопия и удаление патологического субстрата с последующим введением в полость матки антисептиков. При гистологическом исследовании он был представлен некротизированной децидуальной тканью с гнойным воспалением.

Гистероскопическая картина характеризовалась расширением полости матки, налетами фибрина, множественными петехиальными кровоизлияниями на стенках матки на фоне патологического субстрата в 57,9% случаев. Нарушение механизма отторжения децидуальной ткани мы связываем с гипоксически-ишемическими изменениями в слизистой оболочке матки и расположенных рядом мышечных слоях. Этому способствуют снижение сократительной способности матки и гипоксия миометрия вследствие выраженного расстройства гемодинамики в маточных сосудах. Скопление патологического субстрата в полости матки благоприятствует размножению микроорганизмов.

У матерей с обострением герпес-вирусной инфекции все дети родились живые. Частота асфиксии новорожденных составила 15%. Средняя масса новорожденных – 3500 г. Количество детей с гипотрофией – 6,5%.

Частота заболеваний новорожденных в раннем неонатальном периоде у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции в 10 раз выше, чем новорожденных у матерей без выявленных инфекций. В структуре заболеваний преобладали инфекции, специфичные для перинатального периода (45%),

церебральная ишемия (24,1%), как следствие хронической внутриутробной гипоксии, синдром дыхательных расстройств (19,8%). Локальные формы внутриутробного инфицирования диагностированы у 38%, генерализованные (сепсис, менингит, пневмония) – у 5,5% новорожденных. Реализация внутриутробного инфицирования у новорожденных матерей с титром антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 в 1,6 раза чаще, чем у матерей с титром 1:1600-1:3200. Генерализованные формы внутриутробного инфицирования диагностированы у детей, родившихся у матерей с высоким титром антител.

Частота внутриутробного инфицирования вирусной этиологии имеет тенденцию к увеличению, особенно у недоношенных детей [О.В. Островская и соавт., 2009; Г.В. Чижова, 2009]. Данные литературы о реализации внутриутробного инфицирования в зависимости от титра антител к вирусу простого герпеса неоднозначны, что можно объяснить трудностями диагностики. Есть мнение, что низкий титр типоспецифических нейтрализующих антител, поступающих трансплацентарно к плоду, является фактором риска внутриутробного инфицирования [А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина, 2008].

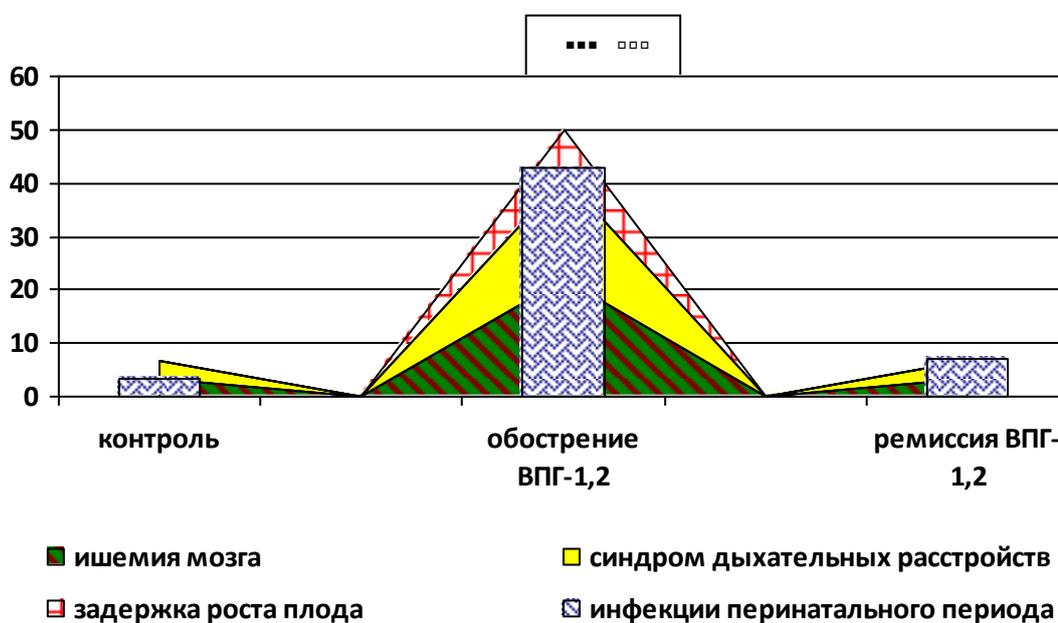


Рис. 3. Частота (в %) и структура заболеваний новорожденных.

Примечание. \*\*\* – достоверность различия между группами контроля и с обострением ВПГ-1,2; □□□ – с обострением ВПГ-1,2 и с ремиссией ВПГ-1,2 ( $p < 0,001$ ).

В нашей клинике разработан диагностический тест внутриутробного инфицирования у беременных с обострением хронического пиелонефрита по клеточному составу амниотической жидкости. Повышение количества сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов всегда связано с внутриутробным инфицированием. Характерно, что при латентном течении пиелонефрита количество макрофагов в амниотической жидкости выше, чем при рецидивирующем. При более тяжелом течении заболевания происходит истощение иммунной системы плода, и внутриутробное инфицирование реализуется в генерализованной форме (патенты на изобретение № 2158927 от 10.11.2000 и № 2205406 от 27.05.2003).

Таким образом, у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции имеется высокий инфекционный индекс, преобладают хронический пиелонефрит и хронические заболевания верхних дыхательных путей. При высоком титре антител к вирусу герпеса (1:6400-1:12800) беременность чаще осложняется угрожающим абортom, железодефицитной анемией, угрожающими преждевременными родами, плацентарной недостаточностью и гипоксией плода. Роды осложняются аномалиями родовой деятельности и преждевременным отхождением околоплодных вод.

В раннем неонатальном периоде заболеваемость новорожденных выше у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции. У новорожденных, родившихся у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции, в раннем неонатальном периоде диагностированы инфекции, специфичные для перинатального периода, ишемия мозга инфекционно-гипоксического генеза и синдром дыхательных расстройств, частота которых пропорциональна титру антител к вирусу простого герпеса в сыворотке крови матери.

### **Глава 3. Моноаминэргическая система у беременных с герпес-вирусной инфекцией**

Для оценки влияния герпес-вирусной инфекции на состояние моноаминэргической системы и степени активности системной воспалительной реакции организма беременных с обострением в первом триместре, мы изучили содержание гистамина в сыворотке крови в динамике и сопоставили с таковым у беременных с ремиссией (группа сравнения) и без выявленных инфекций (контроль). При исследовании функциональной активности моноаминэргической системы в системе «мать – плацента – плод» установлено, что моноамины синтезируются на начальных стадиях эмбрионального развития [М.Т. Луценко, 2008]. В связи с проникновением вирусов трансплацентарно через поврежденный эндотелий сосудов ворсин хориона не исключается их воздействие на моноаминэргическую систему плода. Мы изучили содержание гистамина и серотонина в пуповинной крови новорожденных этих матерей. Результаты оценивали с позиции диагностического и прогностического признаков системной воспалительной реакции новорожденного при реализации внутриутробного инфицирования в неонатальном периоде.

У беременных без выявленных инфекций содержание гистамина в динамике беременности увеличивается (табл. 1). У беременных с обострением герпес-вирусной инфекции аналогичная закономерность сохраняется, но содержание гистамина выше с высокой степенью достоверности по сравнению с беременными без выявленных инфекций и с стойкой ремиссией; различия в содержании гистамина в сыворотке крови в зависимости от ассоциированных с вирусом простого герпеса инфекций незначительны. У беременных с хронической герпес-вирусной инфекцией содержание гистамина при трехкратном исследовании в динамике выше, чем в контрольных значениях. Более высокие показатели гистамина в сыворотке крови беременных с обострением ВПГ-1,2 относительно беременных с ремиссией позволили нам дать оценку острой вирусной инфекции в увеличении активности моноаминэргической системы и в развитии системной воспалительной реакции организма. При высоких титрах антител к ВПГ-1,2 (1:6400-1:12800) содержание гистамина в

сыворотке крови по триместрам беременности выше, чем при более низких титрах (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание гистамина (в мкмоль/л) в сыворотке крови матери в 32-36 недель и в пуповинной крови в зависимости от титра антител Ig G к ВПГ-1,2**

Группа	Содержание гистамина			
	Титр антител 1:1600-1:3200		Титр антител 1:6400-1:12800	
	в крови матери	в пуповинной крови	в крови матери	в пуповинной крови
1-я, контрольная (n=30)	0,56±0,01	1,29±0,02 p<0,001	-	-
2-я, основная (n=90)	0,81±0,01	2,14±0,04 p<0,001	0,87±0,01	1,89±0,04 p<0,001
подгруппа: 2,а (n=30)	0,92±0,01	2,21±0,05 p<0,001	0,95±0,01	2,02±0,04 p<0,001
2,б (n=30)	0,73±0,01	2,07±0,04 p<0,001	0,81±0,01	1,73±0,06 p<0,001
2,в (n=30)	0,79±0,02	2,15±0,03 p<0,001	0,86±0,02	1,91±0,03 p<0,001
3-я, сравнения (n=30)	0,63±0,02	1,38±0,02 p<0,001	-	-

*Примечание.* 1 – группа контроля; 2 – с обострением ВПГ-1,2; 3 – с стойкой ремиссией. Подгруппа 2,а – ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ; 2,б – с условно-патогенной; 2,в – с хламидийной инфекцией; p – достоверность различия между содержанием гистамина в сыворотке крови беременных и в пуповинной крови.

Данные литературы о содержании биогенных аминов в крови и в плаценте при герпес-вирусной инфекции у матери немногочисленны. Отмечено, что с увеличением срока физиологической беременности нарастает уровень гистамина и фермента диаминооксидазы, разрушающего его. При обострении герпес-вирусной инфекции в первом триместре уровень гистамина возрастает вследствие дегрануляции тучных клеток, активность диаминооксидазы снижается. При гистохимическом исследовании плаценты у родильниц с обострением ВПГ-1, 2 выявлено снижение этого фермента, плацентарный барьер подвергается атаке со стороны биогенных аминов, увеличивая его проницаемость. Гистамин в условиях воспалительного ответа организма выступает в

роли медиатора воспаления, увеличивает процесс апоптоза, проницаемость сосудов, тонус гладкой мускулатуры [И.Р. Ижедерова, 2007; А.И. Шорников, 2009].

При сравнительном анализе содержания гистамина в сыворотке пуповинной и материнской крови более высокое отмечается в пуповинной крови. Между содержанием гистамина в крови матери в третьем триместре с обострением герпес-вирусной инфекции и в пуповинной крови новорожденных отмечается прямая мера зависимости ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ); в контрольных исследованиях и у матерей с стойкой ремиссией она достоверно слабее. Характерно, что в пуповинной крови у матерей с титром антител 1:6400-1:12800 содержание гистамина ниже, чем у матерей с более низким титром.

В литературе высказывалось предположение, что при длительном воздействии гистамина его обмен нарушается за счет повреждающего действия на клеточные мембраны. Позднее получены убедительные данные, что высокий уровень гистамина коррелирует со снижением активности ферментативных систем в условиях обострения заболевания [И.А. Андриевская, 2004; М.Т. Луценко, 2007].

В наших исследованиях при высокой реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных матерей с титром антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800, в том числе в генерализованной форме, отмечается более низкое содержание гистамина в пуповинной крови. Возможно, это обусловлено повышенным накоплением гистамина и его предшественника гистидина тучными клетками плацентарной ткани и катализацией дезаминирования гистамина. При титре антител в крови матери 1:1600-1:3200 более высокое содержание гистамина в пуповинной крови является маркером высокого риска реализации внутриутробного инфицирования в неонатальном периоде в генерализованной форме.

Содержание гистамина в сыворотке крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции при трехкратном исследовании по триместрам вдвое выше, чем без выявленных инфекций, в 1,5 – с стойкой ремиссией ( $p<0,001$ ). При титре иммуноглобулина G 1:6400-1:12800 содержание гиста-

мина выше по сравнению с титром антител 1:1600-1:3200, особенно в ассоциации с цитомегаловирусной инфекцией.

При исследовании содержания серотонина в сыворотке крови беременных трехкратно по триместрам мы получили результаты, приведенные в табл.2.

Таблица 2

**Содержание серотонина (в мкмоль/л)  
в сыворотке крови беременных**

Группа	Срок беременности, неделя		
	6-12	21-24	32-36
1-я, контрольная (n=30)	0,42±0,02 p<0,001	0,47±0,01 p<0,001	0,53±0,01 p<0,001
2-я, основная (n=90)	1,14 ±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	1,34 ±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	1,56 ±0,10 p <sub>1</sub> <0,001
подгруппа: 2,а (n=30)	1,37 ±0,01 p <sub>2</sub> <0,001	1,65 ±0,01 p <sub>2</sub> <0,001	1,94 ±0,02 p <sub>2</sub> <0,01
2,б (n=30)	0,86 ±0,01 p <sub>4</sub> <0,001	1,05 ±0,02 p <sub>4</sub> <0,001	1,16 ±0,23
2,в (n=30)	1,20 ±0,02 p <sub>3</sub> <0,001	1,31 ±0,02 p <sub>3</sub> <0,001	1,57 ±0,04 p <sub>3</sub> <0,001
3-я, сравнения (n=30)	0,50 ±0,02	0,66 ±0,02	0,70 ±0,01

Примечание. 1 – группа контроля; 2 – с обострением ВПГ-1,2; 3 – с стойкой ремиссией. Подгруппа 2,а – ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ; 2,б – с условно-патогенной; 2,в – с хламидийной инфекцией; p – достоверность различия между группами 1 и 2; p<sub>1</sub> – 2 и 3; p<sub>2</sub> – подгруппами 2,а и 2,б; p<sub>3</sub> – 2,а и 2,в; p<sub>4</sub> – 2,б и 2,в (по критерию t).

В контрольной группе (1) в 32-36 недель отмечается увеличение гистамина в 1,2 раза относительно исходного в 6-12 недель. При обострении герпес-вирусной инфекции (группа 2) содержание серотонина, начиная с первого триместра, достоверно выше, чем в контроле. Наиболее высокие показатели у беременных при ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ и хламидийной инфекциями. Обращает на себя внимание тот факт, что содержание серотонина в сыворотке крови беременных с стойкой ремиссией ВПГ-1,2 в 2 раза ниже, чем у беременных с обострением, и приближается к уровню его в контроле.

Мы изучили содержание серотонина в сыворотке крови беременных в зависимости от титра антител к ВПГ-1,2.

С возрастанием титра антител отмечается увеличение серотонина в крови, что характеризует степень активности воспалительной реакции организма беременных с обострением герпес-вирусной инфекции.

Таким образом, содержание гистамина и серотонина в сыворотке крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции при трехкратном исследовании по триместрам вдвое выше, чем у беременных без выявленных инфекций и с стойкой ремиссией. Уровень этих моноаминов возрастает пропорционально титру антител к ВПГ-1,2, особенно при ассоциации его с цитомегаловирусной инфекцией.

При высоком содержании гистамина в пуповинной крови новорожденных у матерей с низким титром антител имеется риск реализации внутриутробного инфицирования в раннем неонатальном периоде; при низком содержании гистамина у новорожденных, родившихся у матерей с высоким титром антител, риск возрастает, в том числе в генерализованной форме.

#### **Глава 4. Газотранспортная функция эритроцитов у беременных с герпес-вирусной инфекцией и их новорожденных**

Изучение газотранспортной функции эритроцитов у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в первом триместре (2-я, основная группа) в сравнительном аспекте с беременными без выявленных инфекций (1-я группа, контрольная) и стойкой ремиссией (3-я группа, сравнения) проведено для оценки значимости этой функции в патогенезе развития плацентарной недостаточности.

Количество эритроцитов в периферической крови и содержание общего гемоглобина у беременных с обострением и с ремиссией герпес-вирусной инфекции в первом триместре в пределах физиологической нормы. Характерно, что при ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ и хламидийной инфекцией абсолютное количество эритроцитов меньше по сравнению с количеством эритроцитов у беременных с ВПГ-1,2 в ассоциации с условно-патогенной инфекцией ( $p < 0,001$ ).

Количество эритроцитов в периферической крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции составило  $3,64 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$  во втором и  $3,55 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$  – в третьем триместрах, что достоверно ниже, чем у беременных без выявленных инфекций. Содержание общего гемоглобина в эритроцитах беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в аналогичные сроки на 9,2% ниже контрольных значений и соответствует анемии легкой степени.

В связи с выявленной анемией у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции имеет значение уточнение в ее развитии роли инфекционного фактора. Количество ретикулоцитов в периферической крови беременных в 2,7 раза меньше, чем в контрольной группе, и при стойкой ремиссии (табл. 3). В более поздние сроки беременности количество ретикулоцитов увеличивается в 1,5 раза, но остается ниже, чем у беременных сравниваемых групп ( $p < 0,001$ ). Выявленные различия количества ретикулоцитов в крови беременных обследуемых групп позволили нам сделать вывод относи-

тельно роли вируса простого герпеса в угнетении эритропоэза на уровне костного мозга. Подтверждение этого постулата – низкое количество ретикулоцитов при ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ-инфекцией.

Таблица 3

**Показатели газотранспортной функции эритроцитов периферической крови беременных**

Группа	Эритроциты (10*12/л)			Ретикулоциты (%)		
	6-12	21-24	32-36	6-12	21-24	32-36
1-я, контрольная (n=30)	3,79 ±0,02	3,80 ±0,03	3,80 ±0,03	13,10 ±1,08	14,30 ±0,95	15,65 ±1,28
2-я, основная (n=90)	3,67 ±0,02	3,64 ±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	3,55 ±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	4,86 ±0,64 p <sub>2</sub> <0,001	7,21 ±0,49 p <sub>2</sub> <0,001	8,76 ±0,81 p <sub>2</sub> <0,001
3-я, сравнения (n=30)	3,76 ±0,03	3,70 ±0,08	3,70 ±0,08	12,53 ±0,98	13,25 ±0,93	14,67 ±1,57

Примечание. p<sub>1</sub> – достоверность различия между 1 и 2, p<sub>2</sub> – 2 и 3 группами.

Содержание оксиНв в эритроцитах беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в 6-12 недель ниже по сравнению с контролем (табл. 4).

Таблица 4

**Содержание оксиНв (в %) в эритроцитах периферической крови беременных**

Группа	Срок беременности, неделя		
	6-12	21-24	32-36
1-я, контрольная (n=30)	98,95±0,11 p <sub>1</sub> <0,001	99,08±0,09 p <sub>1</sub> <0,001	99,03±0,09 p <sub>1</sub> <0,01
2-я, основная (n=90)	94,95±0,92 p <sub>2</sub> <0,001	97,09±0,54 p <sub>2</sub> <0,001	97,37±0,49 p <sub>2</sub> <0,01
3-я, сравнения (n=30)	98,98±0,11	99,12±0,08	99,01±0,09

Примечание. p<sub>1</sub> – достоверность различия между 1 и 2, p<sub>2</sub> – 2 и 3 группами.

При обострении герпес-вирусной инфекции содержание оксиНв в периферической крови беременных ниже по сравнению с беременными без выявленных инфекций и стойкой ремиссией на протяжении всей беременности. Наиболее низкие показатели оксиНв (93,12% – 96,7% – 96,8% по триместрам соответственно) в эритроцитах беременных с обострением ВПГ-1,2 в ассоци-

ации с ЦМВ-инфекцией, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду. В эритроцитах крови беременных с стойкой ремиссией герпес-вирусной инфекции содержание оксиHb одинаково с беременными без выявленных инфекций.

При исследовании содержания метHb в эритроцитах периферической крови беременных контрольной группы нами выявлено увеличение показателя в третьем триместре (табл. 5), что характерно для гипервентиляции легких и гиперкапнии в поздние сроки беременности. В основной группе содержание метHb в эритроцитах крови с ранних сроков и в динамике остается высоким (1,08% – 1,15% – 1,61% по триместрам соответственно), особенно у беременных с ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ-инфекцией.

Таблица 5

**Содержание метHb (в%) в эритроцитах периферической крови беременных**

Группа	Срок беременности, неделя		
	6-12	21-24	32- 36
1-я, контрольная (n=30)	0,50±0,09 $p_1 < 0,001$	0,58±0,05 $p_1 < 0,001$	0,70±0,04 $p_1 < 0,001$
2-я, основная (n=90)	1,04±0,05 $p_2 < 0,001$	1,12±0,05 $p_2 < 0,001$	1,44±0,08 $p_2 < 0,001$
3-я, сравнения (n=30)	0,58±0,04	0,65±0,04	0,70 ±0,03

*Примечание.*  $p_1$  – достоверность различия между 1 и 2,  $p_2$  – 2 и 3 группами.

Для объяснения механизма снижения функциональной активности эритроцитов в периферической крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции мы изучили содержание метаболита гликолиза 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической крови (табл. 6). С увеличением срока беременности содержание 2,3-ДФГ в контроле имеет тенденцию к снижению. В группе беременных с обострением герпес-вирусной инфекции 2,3-ДФГ выше, чем в контроле и в группе сравнения, При ассоциированных с ВПГ-1,2 инфекциях состояние гликолиза в эритроцитах матери по уровню 2,3-ДФГ достоверных различий не имеет, возможно, за счет равных компенсаторных возможностей в условиях гипоксии.

**Содержание общего 2,3-ДФГ (в мкмоль/мл) в эритроцитах периферической крови беременных**

Группа	Срок беременности, неделя		
	6-12	21-24	32-36
1-я, контрольная (n=30)	5,05±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	4,88±0,13 p <sub>1</sub> <0,001	4,82±0,13 p <sub>1</sub> <0,001
2-я, основная (n=90)	6,94±0,15 p <sub>2</sub> <0,001	6,78±0,13 p <sub>2</sub> <0,001	6,66±0,12 p <sub>2</sub> <0,001
3-я, сравнения (n=30)	5,26±0,12	5,19±0,10 p <sub>3</sub> <0,05	5,18±0,15 p <sub>3</sub> <0,05

*Примечание.* p<sub>1</sub> – достоверность различия между 1 и 2, p<sub>2</sub> – 2 и 3, p<sub>3</sub> – 1 и 3 группами.

Обращает на себя внимание тот факт, что при более низких показателях общего гемоглобина в эритроцитах беременных с обострением герпес-вирусной инфекции содержание 2,3-ДФГ в 1,4 раза выше контрольных значений. Это свидетельствует о компенсаторных возможностях эритроцитов у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции.

Согласно результатам исследований других авторов, увеличение 2,3-ДФГ в эритроцитах беременных с обострением ВПГ-1,2 является компенсаторной реакцией в связи с гипоксией [И.А. Андриевская, 2004; М.Т. Луценко, 2007].

Особенность метаболизма в эритроцитах беременных с обострением герпес-вирусной инфекции – снижение общего АТФ в эритроцитах периферической крови. При нормальных показателях общего гемоглобина и оксигемоглобина в эритроцитах беременных контрольной группы содержание общего АТФ в динамике беременности достоверно не отличается (табл. 7). У беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в первом триместре содержание общего АТФ составило 0,44 мкмоль/мл, с увеличением срока беременности оно возрастало, что свидетельствует об усилении процессов гликолиза в эритроцитах беременных этой группы и, наряду с увеличением содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах крови, способствует лучшей отдаче гемоглобином кислорода тканям.

**Содержание общего АТФ (в мкмоль/мл) в эритроцитах периферической крови беременных**

Группа	Срок беременности, неделя		
	6-12	21-24	32-36
1-я, контрольная (n=30)	0,63±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,64±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,64±0,02 p <sub>1</sub> <0,001
2-я, основная (n=90)	0,44±0,02 p <sub>2</sub> <0,001	0,51±0,02 p <sub>2</sub> <0,001	0,53±0,02 p <sub>2</sub> <0,001
3-я, сравнения (n=30)	0,67±0,02	0,67±0,02	0,63±0,01

*Примечание.* p<sub>1</sub> – достоверность различия между 1 и 2, p<sub>2</sub> – 2 и 3 группами.

Снижение интенсивности процессов гликолиза в эритроцитах сопровождается структурными изменениями и функциональными нарушениями мембраны. Мы полагаем, что развитие гемической гипоксии в организме беременных с обострением герпес-вирусной инфекции является одним из патогенетических механизмов развития хронической плацентарной недостаточности. При снижении оксНв в межворсинчатом пространстве и объема освобождающегося кислорода уменьшается коэффициент дыхательной функции плаценты.

Уменьшение количества ретикулоцитов, эритроцитов, содержания общего гемоглобина и АТФ, увеличение метНв и 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции свидетельствует о нарушении газотранспортной функции эритроцитов. У беременных с стойкой ремиссией герпес-вирусной инфекции состояние газотранспортной функции эритроцитов приближается к таковому у беременных без выявленных инфекций. Снижение функциональной активности эритроцитов при обострении ВПГ-1,2 – один из механизмов в патогенезе хронической плацентарной недостаточности, которая формируется с первого триместра у 10% беременных, имеющих признаки первичной плацентарной недостаточности.

С позиции функционального единства системы «мать – плацента – плод» мы изучили состояние газотранспортной функции эритроцитов в пу-

повинной крови и корреляционную взаимосвязь с таковой у матери. В плодовой крови матерей с обострением герпес-вирусной инфекции количество эритроцитов и содержание общего гемоглобина в периферической крови не отличаются от этих показателей у плодов матерей без выявленных инфекций и стойкой ремиссией. Обращает на себя внимание, что наиболее низкое количество эритроцитов ( $5,48 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$ ) и содержание общего гемоглобина ( $189,25 \pm 2,89 г/л$ ) – в пуповинной крови у матерей с герпес-вирусной в ассоциации с цитомегаловирусной инфекцией. Уменьшение оксигемоглобина в пуповинной крови свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду. Корреляционная взаимосвязь между содержанием оксигемоглобина в эритроцитах плода и матери положительная ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ), при стойкой ремиссии у матери эта мера зависимости сохраняется. При отсутствии инфекции у матери корреляционная взаимосвязь не прослеживается. Более низкое содержание оксигемоглобина в эритроцитах пуповинной крови относительно такового у матери, возможно, обусловлено родовым актом. Полученные корреляционные взаимосвязи отражают степень выраженности внутриутробной гипоксии в первые часы жизни новорожденного. В процессах адаптации организма к гипоксии важную роль играет изменение сродства гемоглобина к кислороду.

Увеличению метгемоглобина в эритроцитах плода у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции соответствует более высокое содержание его в эритроцитах матери в динамике беременности.

В механизмах регуляции способности отдавать и присоединять кислород большую роль играет метаболит гликолиза в эритроцитах 2,3-ДФГ. У плодов матерей с обострением ВПГ-1,2 содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах крови выше ( $6,73 \pm 0,05$  мкмоль/мл), чем в у матерей без выявленных инфекций ( $5,27 \pm 0,06$  мкмоль/мл;  $p<0,001$ ). Проведенные исследования показали, что в эритроцитах пуповинной крови и их матерей происходит накопление 2,3-ДФГ.

Характерная особенность метаболизма в эритроцитах пуповинной крови у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции – снижение общего АТФ в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями. Корреляционная взаимосвязь между содержанием общего АТФ в эритроцитах пуповинной крови и матерей – прямая ( $r=0,94$ ), в контроле она значительно слабее ( $r=0,39$ ). Снижение общего АТФ и увеличение активности 2,3-ДФГ сопровождается развитием деструктивных изменений клеточной мембраны, что приводит к нарушению метаболической активности эритроцитов и является условием тканевой и гемической гипоксии.

Таким образом, у беременных женщин с обострением герпес-вирусной инфекции количество эритроцитов, ретикулоцитов, содержание общего гемоглобина в периферической крови ниже, чем у беременных, у которых была стойкая ремиссия. Это указывает на угнетение эритропоэза и является одной из причин анемии. Более низкое содержание оксиНв, общего АТФ, высокое метНв, 2,3-ДФГ в эритроцитах крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду, нарушении в них процессов метаболизма и развитии гипоксии в отличие от беременных без выявленных инфекций и имеющих стойкую ремиссию.

Количество эритроцитов и содержание общего гемоглобина в пуповинной крови у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции и ремиссией не отличаются. Содержание оксиНв, метНв, общего АТФ ниже, а 2,3-ДФГ выше в эритроцитах пуповинной крови у матерей с обострением. Прямая корреляционная зависимость между показателями газотранспортной функции эритроцитов периферической крови матери и плода свидетельствует о роли газотранспортной функции эритроцитов матери в развитии гипоксии плода и новорожденного, которая более выражена у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции во время беременности. Один из вариантов развития хронической плацентарной недостаточности и гипоксии плода представлен на рис. 4.

## Обострение герпес-вирусной инфекции у беременных

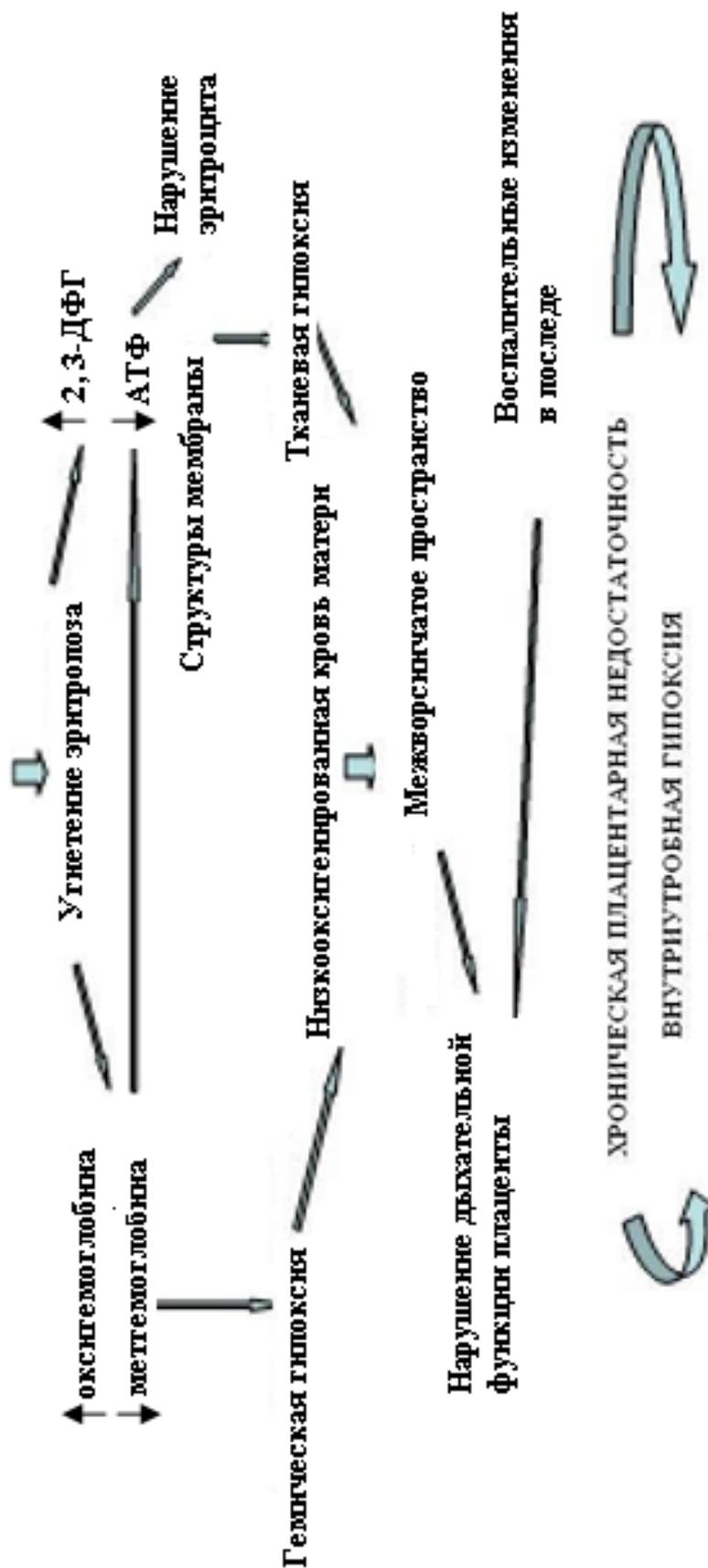


Рис. 4. Патогенетический механизм хронической плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции.

## **Глава 5. Эндокринная функция плаценты у беременных с герпес-вирусной инфекцией**

При изучении механизма формирования плацентарной недостаточности мы исследовали содержание гомонов фетоплацентарной системы и их взаимоотношения с показателями моноаминэргической системы (серотонин, гистамин), используемыми в оценке активности системной воспалительной реакции организма беременной при обострении хронической герпес-вирусной инфекции. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с аналогичными у беременных с стойкой ремиссией и без выявленных инфекций.

Гормональная функция трофобласта в первом триместре беременности оценивалась по уровню  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина, прогестерона и плацентарного лактогена.

Содержание  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции ниже, чем у беременных с стойкой ремиссией в 1,3 раза и контроля – в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Дополнительным диагностическим признаком угрожающего аборта и первичной плацентарной недостаточности является снижение  $\beta$ -ХГ. Чаще всего (86%) беременность осложнялась угрожающим абортом у женщин с титром антител к ВПГ-1,2 в пределах 1:6400-1:12800 и в ассоциации с хламидийной инфекцией. В сыворотке крови этих беременных отмечалось наиболее низкое содержание  $\beta$ -ХГ (рис. 5).

Между уровнем гистамина, как маркера степени активности системной воспалительной реакции у беременных с высоким титром антител, и  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина выявлена обратная средняя мера зависимости.

При низком титре антител к ВПГ-1,2 обратная мера зависимости прослеживается у беременных в ассоциации с хламидийной инфекцией (схема 1).

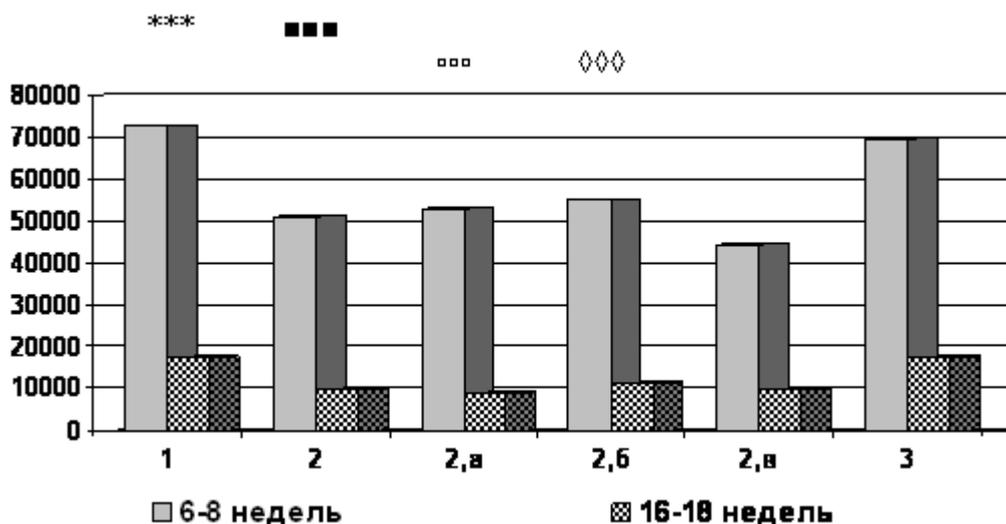


Рис. 5. Содержание  $\beta$ -ХГ и ХГ (в МЕ/мл) в сыворотке крови беременных.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; ■■■ –  $p < 0,001$  – 2 и 3 группами; ○○○ – 2,а и 2,в; ◇◇◇ – 2,б и 2,в подгруппами.

Содержание прогестерона у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в 1,3 раза ниже по сравнению с контролем и с беременными, имеющими стойкую ремиссию (рис. 6).

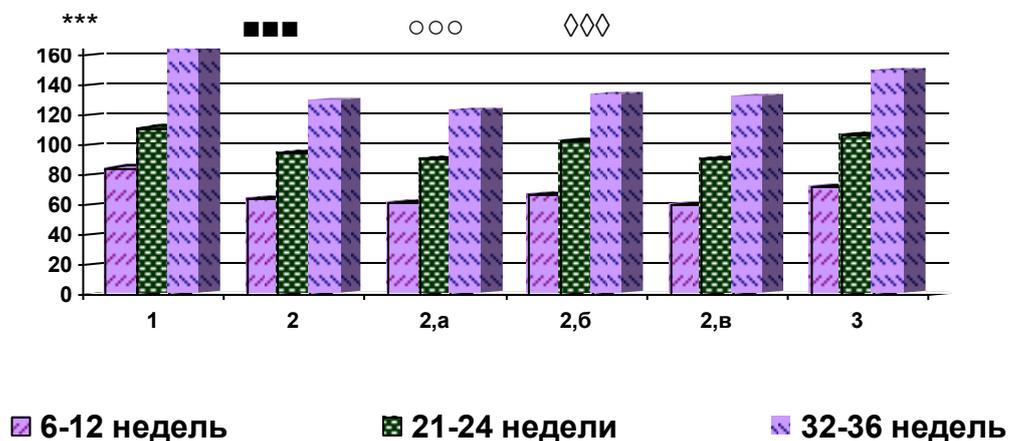


Рис. 6. Содержание прогестерона (в нмоль/мл) в сыворотке крови беременных.

Примечание. 1, 2, 3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; ■■■ –  $p < 0,001$  – 2 и 3 группами; ○○○ – 2,а и 2,в; ◇◇◇ – 2,б и 2,в подгруппами.

Наиболее низкое значение прогестерона в сыворотке крови беременных с титром антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 и при ассоциации с ЦМВ. При более высоком уровне гистамина у этих беременных по сравнению с беременными с обострением ВПГ1,2 в ассоциации с условно-патогенной и с хламидийной инфекциями обратная корреляционная мера зависимости возрастает (схема 1).

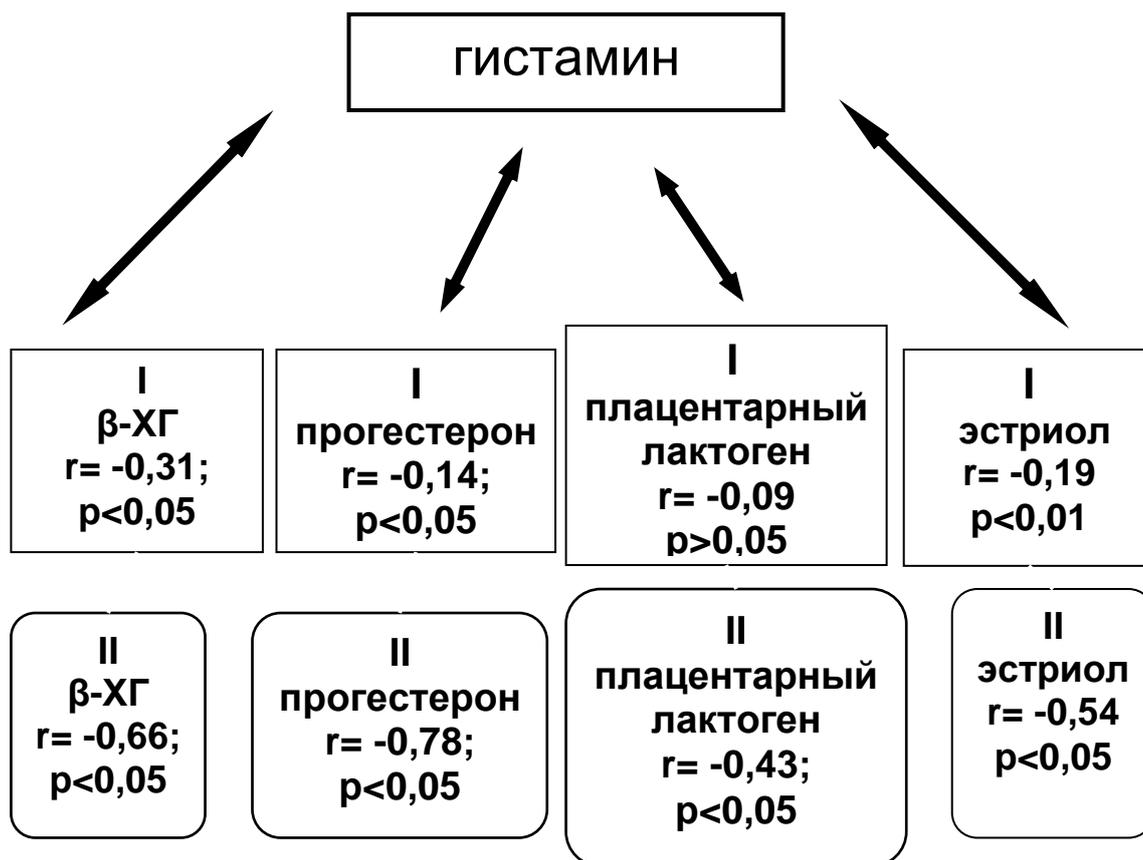


Схема 1. Корреляционная мера зависимости между содержанием гистамина и плацентарных гормонов в сыворотке крови беременных с титром антител к ВПГ-1,2 1:1600-1:3200 (I) и 1:6400-1:12800 (II).

О снижении синтеза плацентарного лактогена в плаценте беременных с обострением герпес-вирусной инфекции свидетельствует более низкое его значение при высоком титре антител (рис. 7). Характерно, что обратная мера зависимости с уровнем гистамина прослеживается у беременных с титром антител 1:6400-1:12800 ( $r = -0,43; p < 0,05$ ), с более низким титром она слабее.

Снижение уровня гормонов трофобласта у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции по сравнению с контролем является объективным

критерием первичной плацентарной недостаточности. Эти беременные составляют группу повышенного риска по развитию вторичной плацентарной недостаточности. Оценка корреляционной зависимости между уровнем гистамина и гормонами трофобласта позволяет заключить, что синтез  $\beta$ -субъединицы ХГ и плацентарного лактогена при обострении герпес-вирусной инфекции нарушается раньше и в большей степени, чем прогестерона.

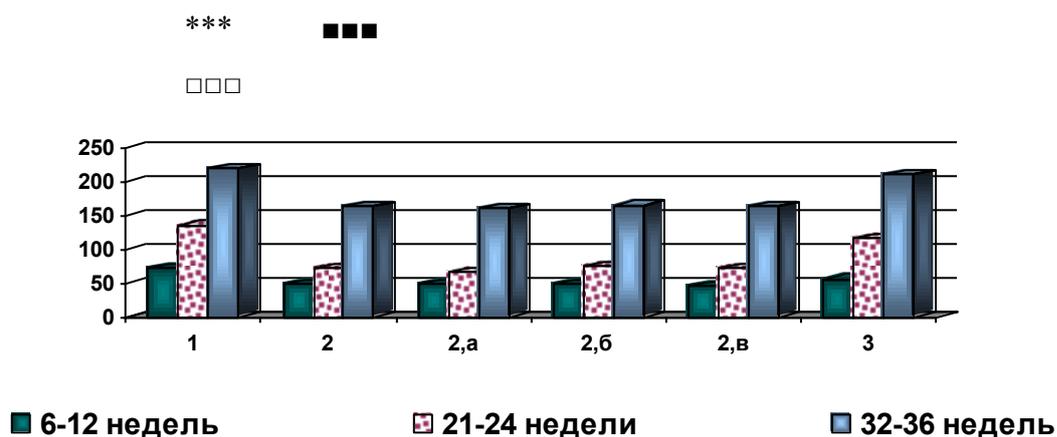


Рис. 7. Содержание плацентарного лактогена (в нмоль/л) в сыворотке крови беременных.

*Примечание.* 1,2,3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; □□□ –  $p < 0,001$  – 1 и 3; ■■■ –  $p < 0,001$  – 2 и 3 группами.

Уровень секреции ХГ может служить маркером осложнений и исхода беременности. Самопроизвольное прерывание беременности можно объяснить низким уровнем хорионического гонадотропина. При этом морфологически подтверждена высокая степень инволютивно-дистрофических процессов и достоверное снижение компенсаторно-приспособительных реакций. В ранние сроки беременности хорионический гонадотропин стимулирует стероидогенез в желтом теле яичника, позднее – синтез эстрогенов в плаценте, при снижении его можно прогнозировать развитие первичной плацентарной недостаточности.

У беременных с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза выявлено снижение продукции плацентарного фактора роста (placenta

growth factor-PIGF) с первых недель беременности. PIGF совместно с сосудисто-эндотелиальным фактором роста (vascular endothelial growth factor-VEGF), источником которого является цитотрофобласт, участвует в процессе ангиогенеза. VEGF защищает эндотелий от апоптоза, увеличивая его жизнеспособность. Апоптоз регулирует дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Активация апоптоза и снижение клеток синцитиотрофобласта способны вызвать снижение трансплацентарного обмена и задержку роста плода [А.В. Колобов и соавт., 2008; М.Т. Луценко, 2007].

Установлена зависимость снижения синтеза плацентарных гормонов от активности иммунного ответа организма беременной женщины, выраженная в величине титра антител. У беременных с высоким титром антител к ВПГ-1,2 эндокринная функция снижается сильнее, что находит отражение в клинической картине плацентарной недостаточности, частота которой достигает 25% [И.А. Андриевская, 2004; Т.С. Быстрицкая, 2009].

Динамическое исследование плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона у беременных позволяет своевременно диагностировать хроническую плацентарную недостаточность, проводить мониторинг эндокринной функции плаценты, состояния плода и оценивать эффективность лечения.

В наших исследованиях у беременных с титром антител к ВПГ-1,2 1:1600-1:3200 уровень плацентарного лактогена в 21-24 недели увеличился относительно уровня его в первом триместре в 1,6 раза и в третьем – в 3 раза (рис. 7). При титре антител 1:6400-1:12800 кривая нарастания уровня этого гормона в динамике беременности более пологая, чем при титре 1:1600-1:3200. По содержанию плацентарного лактогена во втором триместре можно диагностировать задержку роста плода, которая при доношенной беременности достигает 8,8% случаев.

Одной из причин снижения эндокринной функции плаценты при обострении герпес-вирусной инфекции является нарушение ее морфологической структуры. При задержке роста плода выявлен дефицит терминальных ворсин с низкой васкуляризацией и незначительной ветвистостью. Актив-

ция иммунокомпетентных клеток при герпес-вирусной инфекции, направленная на элиминацию вирусов, усиливает процессы апоптоза и, как следствие, нарушение ангиогенеза, гипоксию и нарушение функций эндотелиальных клеток [Е.В. Лукьянова и соавт., 2009; А.В. Цинзерлинг, 2002].

В 21-24 недели уровень эстриола в крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции на 17% ниже относительно контрольных значений и на 37% – у беременных с стойкой ремиссией герпес-вирусной инфекции (рис. 8). При высоком титре антител к ВПГ-1,2 кривая нарастания эстриола в динамике более пологая, чем при низком титре. Аналогичная закономерность прослеживалась в динамике уровня прогестерона (рис. 6), наиболее низкого у беременных с ВПГ-1,2 в ассоциации с цитомегаловирусной и хламидийной инфекциями.

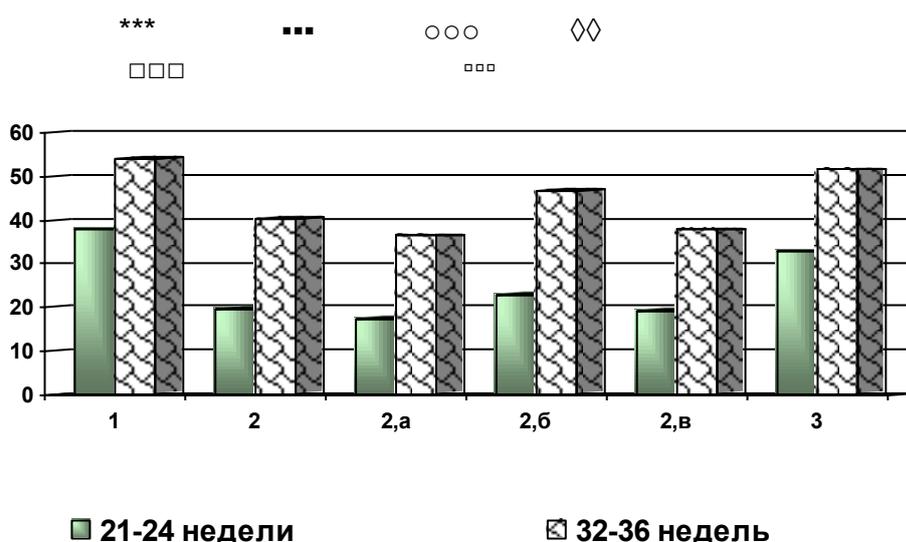


Рис. 8. Содержание эстриола (нмоль/мл) в сыворотке крови беременных.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; \*\*\* –  $p < 0,001$  – 2 и 3 группами; ooo – 2,а и 2,в; ooo – 2,а и 2,б; ooo – 2,б и 2,в подгруппами.

Снижение синтеза плацентарных и плодовых гормонов можно объяснить цитопатическим действием вируса, что проявляется в подавлении синтеза собственных ДНК и РНК, разрушении лизосом и митохондрий в клетке. В результате повышается ферментативная активность, усиливается выработ-

ка биологически активных веществ, которые блокируют синтез плацентарных и плодовых гормонов [И.А. Андриевская, 2004; В.Я. Кицак, 2004].

При мониторинге уровня плацентарных гормонов в комплексе с клиническими, функциональными исследованиями ранние признаки плацентарной недостаточности во втором триместре беременности можно выявить в 80%, хронической плацентарной недостаточности – в 73,3% случаев, в том числе: в компенсированной – в 77,2%; субкомпенсированной – в 21,3%; декомпенсированной – в 1,5% форм к числу беременных с хронической плацентарной недостаточностью. У беременных с стойкой ремиссией герпес-вирусной инфекции хроническая плацентарная недостаточность диагностирована в 16,7% случаев – у всех в компенсированной форме. Хроническая внутриутробная гипоксия диагностирована в 43,3% и 6,7% случаев соответственно. Обратная мера зависимости между уровнем гистамина и плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона у беременных с титром антител к вирусу простого герпеса 1:6400-1:12800 сильнее, чем у беременных с более низким титром антител, что позволило нам сделать вывод о значении обострения герпес-вирусной инфекции в патогенезе плацентарной недостаточности.

Таким образом, при обострении герпес-вирусной инфекции в первом триместре беременности содержание  $\beta$ -ХГ, прогестерона и плацентарного лактогена в сыворотке крови ниже по сравнению с контролем и беременными с хронической герпес-вирусной инфекцией в стадии стойкой ремиссии. Снижение этих гормонов обратно пропорционально содержанию гистамина в сыворотке крови, мера зависимости сильнее при высоких титрах антител к ВПГ-1,2, что свидетельствует о значении степени активности системной воспалительной реакции организма беременной женщины в развитии плацентарной недостаточности.

Мониторинг уровня эстриола, плацентарного лактогена и прогестерона в динамике беременности в комплексе с клиническими и функциональными исследованиями позволяет диагностировать ранние признаки вторичной плацентарной недостаточности в 21-24 недели в 80% случаев.

## **Глава 6. Состояние функциональной системы «мать – плацента – плод» у беременных с герпес-вирусной инфекцией**

### **6.1. Эхографические признаки плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией**

Комплексное ультразвуковое исследование включало фетометрию, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод. При обследовании беременных в 10-14 недель определяли средний внутренний диаметр плодного яйца, копчико-теменной размер, толщину воротникового пространства и место прикрепления хориона. Особое внимание обращали на гипертонус миометрия в области прикрепления плодного яйца, деформацию плодного яйца и наличие ретрохориальной гематомы, которые оценивали как эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности. При фетометрии измеряли бипариетальный размер головки, средний диаметр грудной клетки и живота, длину бедра. Достоверными признаками задержки роста плода считали несоответствие в 2 недели и более бипариетального размера головки фактическому сроку беременности, нарушение взаимоотношения между размерами головки и туловища плода. Плацентометрию проводили для выяснения локализации, толщины плаценты, степени зрелости и особенности ее структуры, количества и качества околоплодных вод.

Частота выявления эхографических признаков угрозы прерывания в 10-14 недель у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции составила 62,2%, с стойкой ремиссией – 10% (рис. 9). Предлежание хориона, как косвенный признак плацентарной недостаточности, выявлено у 33,3% беременных, чаще при ассоциации герпес-вирусной инфекции с хламидийной. При титре антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 предлежание хориона визуализировалось в 42,2%, деформация плодного яйца и ретрохориальная гематома небольших размеров – в 13,3% случаев, что в 2 раза чаще, чем у беременных с более низким титром антител. Эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности выявлены у 47,8% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции.

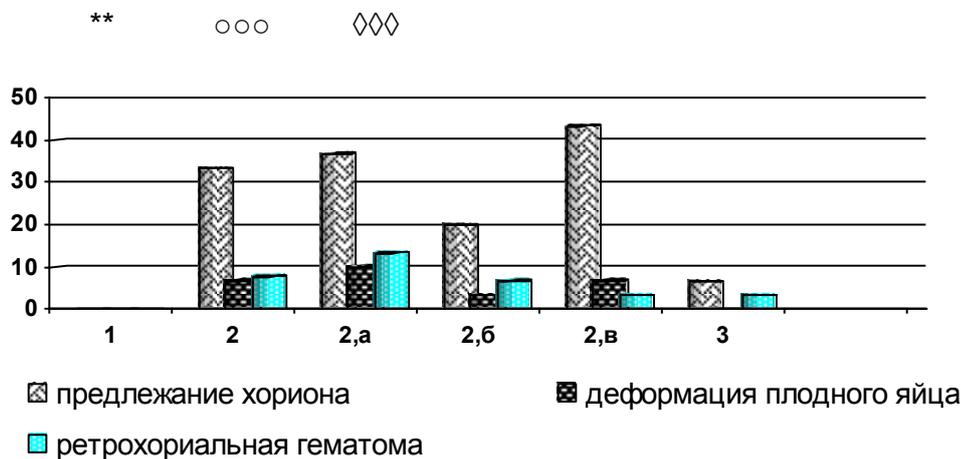


Рис. 9. Ультразвуковая плацентография (в %) в 10-14 недель беременности.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,a; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность различия между 2 и 3 группами; ○○○ –  $p < 0,001$  2,a и 2,б; ◇◇◇ – 2,б и 2,в подгруппами.

В 21-24 недели эхографические признаки вторичной плацентарной недостаточности визуализировались у 63,3% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции, причем чаще (73,3%) при ассоциации с ЦМВ-инфекцией (рис. 10). Сочетание нескольких признаков отмечалось в 16,7% случаев. Они характеризовались преобладанием утолщения плаценты и изменения ее структуры.

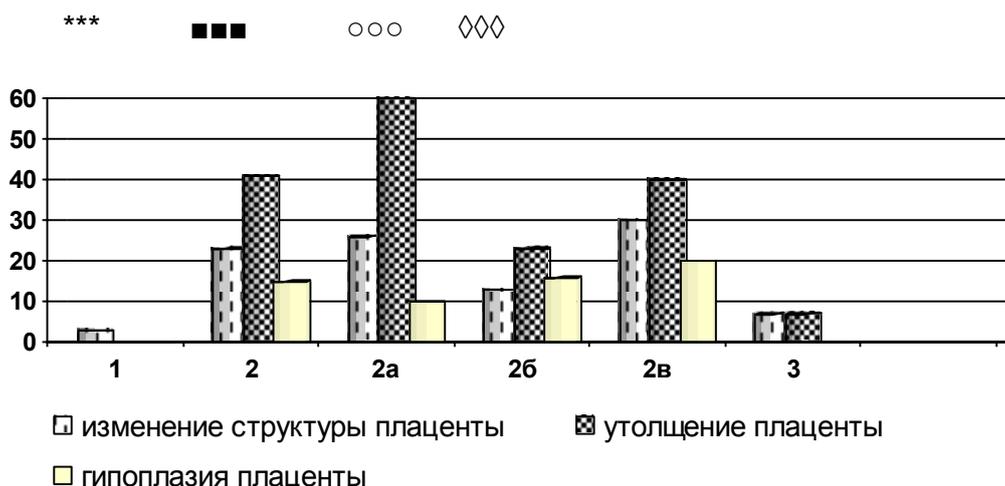


Рис. 10. Ультразвуковая плацентография (в %) в 21-24 недели.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,a; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; ■■■ – 2 и 3 группами; ○○○ – 2,a и 2,б; ◇◇◇ – 2,б и 2,в подгруппами.

Гипоплазия плаценты и утолщение плаценты, как неспецифические признаки плацентита инфекционной этиологии, в 21-24 недели выявлены соответственно у 15,6% и 40% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции. Характерно, что при титре антител 1:1600-1:3200 преобладающий (24,4%) признак плацентарной недостаточности – утолщение плаценты, гипоплазия плаценты встречается редко (4,4%). У беременных с титром антител 1:6400-1:12800 отмечается сочетание нескольких эхографических признаков с преобладанием (57,7%) утолщения плаценты и изменения ее структуры (31,1%).

У беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в 32-36 недель визуализируется сочетание нескольких эхографических признаков хронической плацентарной недостаточности (рис. 11). При титре антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 преобладает изменение структуры плаценты. Признаки преждевременного созревания плаценты (53,3%) чаще отмечаются у беременных с ВПГ-1,2 ассоциированной с ЦМВ и с хламидийной инфекциями, запоздалого (73,3%) – с условно-патогенной инфекцией.

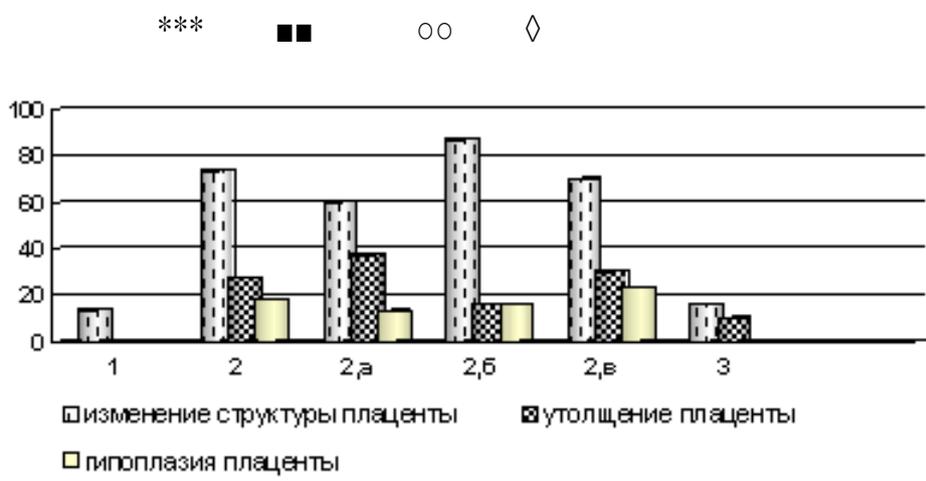


Рис. 11. Ультразвуковая плацентография (в %) в 32-36 недель.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между 1 и 2; ■■ –  $p < 0,01$  – 2 и 3 группами; ○○ – 2,а и 2,б; ◆ –  $p < 0,05$  – 2,б и 2,в подгруппами.

Нарушение функции амниальных оболочек в 21-24 недели в виде многоводия отмечается у 17,8% беременных, в каждом пятом случае при герпес-

вирусной инфекции в ассоциации с ЦМВ. В 32-36 недель многоводие визуализировалось у 12,2% беременных, с преобладанием в ассоциации с ЦМВ-инфекцией.

При ультразвуковой фетометрии во втором триместре задержки роста плода мы не наблюдали, в 32-36 недель диагностировали у 13,3% беременных с титром антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 и в ассоциации с ЦМВ.

В связи со значимостью активности воспалительной реакции организма матери при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности в формировании плацентарной недостаточности мы изучили стадийность развития плаценты с позиций компенсаторных механизмов и сопоставили с титром антител к ВПГ-1,2 в крови матери. Данные приведены в табл. 8.

Таблица 8

**Стадии созревания плаценты в 32-36 недель беременности**

Группа	Стадия созревания плаценты							
	О		I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я, контрольная (n=30)	-	-	22 $p_1 < 0,001$	73,3	8 $p_1 < 0,05$	26,7	-	-
2-я, основная (n=90)	4	4,4	20 $p_2 < 0,05$	22,2	47	52,2	19 $p_2 < 0,05$	21,1
3-я, сравнения (n=30)	1	3,3	13	43,3	16	53,3	1	3,3

*Примечание.*  $p_1$  – достоверность различия между 1 и 2;  $p_2$  – 2 и 3 группами.

У беременных с титром антител 1:1600-1:3200 в 2 раза чаще визуализируется запоздалое созревание плаценты, 1:6400-1:12800 – преждевременное. При ассоциации ВПГ-1,2 с ЦМВ преждевременное созревание плаценты визуализируется в 30%, с условно-патогенной инфекцией – запоздалое, в 73,3% случаев, и в 3 раза чаще с высоким титром антител. Несоответствие стадии созревания плаценты сроку гестации преобладает у беременных с ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ и условно-патогенной инфекциями. При неосложненной беременности стадии созревания плаценты соответствуют сроку гестации.

В основе эхографических признаков плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в первом триместре лежат морфологические ее изменения в виде васкулита в сосудах стволовых, зрелых и терминальных ворсин, фиброза стенок и стеноза просвета сосудов. Склеротические изменения характерны и для стромы ворсинчатого хориона, что проявлялось циркуляторными нарушениями [Н.И. Бубнова, 2001; В.Б. Приходько, 2008]. Воспалительная инфильтрация сопровождается дистрофическими изменениями. Результаты морфологических исследований плацент, проведенных у обследуемых матерей, свидетельствуют, что герпес-вирусная инфекция потенцирует формирование компенсаторно-дистрофических процессов. С увеличением срока гестации склерозирование поврежденных участков замещается разрастанием соединительной ткани, фибриноида, сужением межворсинчатого пространства, появлением инфарктов и кальцинатов в плаценте, развиваются явления васкулита.

Таким образом, у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности визуализируются в 47,8% случаев, вторичной плацентарной недостаточности в 21-24 недели в виде изменения структуры и утолщения плаценты – в 63,3%, в 32-36 недель – в 73,3% случаев. Преждевременное созревание плаценты происходит в 3,4 раза чаще у беременных с титром антител к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 в ассоциации с ЦМВ и хламидийной инфекциями, запоздалое – с условно-патогенной инфекцией.

## ***6.2. Состояние кровотока в системе «мать – плацента – плод» у беременных с герпес-вирусной инфекцией***

Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» изучено для оценки роли степени активности системной воспалительной реакции организма беременной при обострении герпес-вирусной инфекции на основании сравнительного анализа с гемодинамикой у беременных с хронической герпес-вирусной инфекцией, но длительной ремиссией и беременных кон-

трольной группы. Исследования проведены двукратно – в 21-24 и 32-36 недель беременности, в маточных артериях и артерии пуповины.

Кривая скорости кровотока в маточных артериях оценивалась по значению СДО. Численные значения в правой и левой маточных артериях не различались. В 21-24 недели СДО в правой маточной артерии у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в 6-12 недель было выше, чем у беременных с стойкой ремиссией и в контроле, что свидетельствует о снижении кровотока. При наличии титра антител к ВПГ-1,2 1:1600-1:3200 в крови беременных кривая скорости кровотока в маточных артериях характеризовалась нормальными значениями СДО (2,3-2,5 у.е.).

В 32-36 недель значение СДО в маточных артериях было более высоким при обострении ВПГ-1,2 и наличии высокого титра антител к ВПГ-1,2.

Снижение гемодинамических показателей в маточных артериях за счет диастолического компонента (СДО в пределах 2,8-3,3 у.е.) наблюдается у беременных с высоким титром антител. Более высокие значения систолического индекса мы наблюдали у беременных с ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ и хламидийной инфекциями. Механизм нарушения гемодинамики в маточных артериях при обострении герпес-вирусной инфекции сложный и имеет несколько объяснений.

Это неполноценность 1-й и 2-й волн эндovasкулярной миграции трофобласта, инвазия вневорсинчатого хориона. Локальная ишемия хориона провоцирует развитие оксидантного стресса и выброс вазоконстрикторов. Эндотелиотропные вирусы вызывают эндотелиальную дисфункцию, сопровождающуюся активацией вазоконстрикторов, синтезом цитокинов и нарушением коагуляционного потенциала крови [Д.Н. Гафурова, 2009; В.Ф. Долгушина, 2009].

Другие авторы первостепенное значение отводят усилению синтеза гистамина, обладающего вазоконстрикторным действием, что способствует нарушению структуры эндотелия и увеличению проницаемости капилляров фетоплацентарного барьера [М.Т. Луценко, 2007; В.Б. Приходько, 2005].

Стабильность маточно-плацентарного кровотока в динамике беременности мы объяснили отсутствием гестоза у этих беременных, своевременной диагностикой нарушения гемодинамики при доплерографическом исследовании и эффективностью проводимой терапии при начальных проявлениях плацентарной недостаточности, включающей препараты для улучшения кровообращения в маточно-плацентарных сосудах и реологических свойств крови.

Нарастание степени активности системной воспалительной реакции организма беременной при обострении герпес-вирусной инфекции по клиническим данным, титру антител IgG к ВПГ-1,2 и содержанию гистамина в сыворотке крови свидетельствует о срыве адаптационных механизмов на действие стрессирующего агента (вирус герпеса), что приводит к сужению венул, расслаблению артериол, нарушению структуры эндотелия и стенки кровеносных сосудов, увеличению ее проницаемости и выходу высокомолекулярных соединений в окружающие ткани. При нарастании содержания гистамина в сыворотке крови беременных увеличивается проницаемость капилляров фетоплацентарного барьера и формирование хронической плацентарной недостаточности.

При анализе кривых скоростей кровотока в артерии пуповины у беременных группы контроля в динамике в 32-36 недель регистрировалось снижение СДО в пределах 2,82-2,62 у.е. относительно этого показателя во втором триместре (3,08-3,34 у.е.). Аналогичная закономерность прослеживалась у беременных с стойкой ремиссией герпес-вирусной инфекции.

В третьем триместре кривая скорости кровотока в артерии пуповины характеризовалась высокой резистентностью (СДО 3,80-4,14 у.е.). Более выраженные нарушения гемодинамики в артерии пуповины мы регистрировали у матерей с ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ. Снижение кровотока в артерии пуповины происходило за счет уменьшения конечной диастолической скорости кровотока.

У 76,7% беременных с обострением герпес-вирусной инфекции выявлены гемодинамические нарушения в артериях функциональной системы «мать – плацента – плод», в том числе: на уровне маточно-плацентарных ар-

терий – 43,4%; плодово-плацентарных – 33,3%; маточно-плацентарных и плодово-плацентарных – 23,2%. В сравнительном аспекте состояния гемодинамики в артериях системы «мать – плацента – плод» в зависимости от титра антител к вирусу герпеса, как одного из диагностических критериев системной воспалительной реакции матери, нарушения чаще (65,2%) отмечались у беременных с высоким титром.

Нарушение гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» обусловлено снижением маточно-плацентарного кровообращения и морфологическими изменениями в плаценте. При наличии высоких титров антител к ВПГ-1,2 выявлено повышение сосудистого сопротивления в маточных артериях и в артерии пуповины, особенно при обострении хронической герпес-вирусной инфекции в первом триместре, низких титров – значительно реже.

Некоторые авторы считают, что увеличение гистамина, перекисей жирных кислот и NO-групп способствует формированию комплексов, повреждающих синцитиальный слой ворсинок. Воспаление в ворсинчатом хорионе, внутренней оболочке сосудов ворсин сопровождается сужением и облитерацией просвета, ганглеклеточным метаморфозом клеток синцитиотрофобласта на ранних сроках [И.А. Андриевская, 2004; Е.Н. Веретенникова, 2005].

Интегральным показателем состояния гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» является плацентарный коэффициент (рис.12). У беременных контрольной группы и стойкой ремиссией герпес-вирусной инфекции плацентарный коэффициент был в пределах нормальных значений (0,18-0,20), при исследовании во втором и в третьем триместрах у беременных с обострением – ниже (0,13-0,15). При стойкой ремиссии герпес-вирусной инфекции плацентарный коэффициент составил 0,16-0,18 и был выше относительно беременных с обострением ( $p < 0,05$ ).

Более низкое значение плацентарного коэффициента во втором триместре свидетельствует о снижении кровотока в системе «мать – плацента – плод» и ранних признаках вторичной плацентарной недостаточности. При титре анти-

тел к ВПГ-1,2 1:6400-1:12800 плацентарный коэффициент в 1,2 раза ниже по сравнению с значением плацентарного коэффициента при более низких титрах.

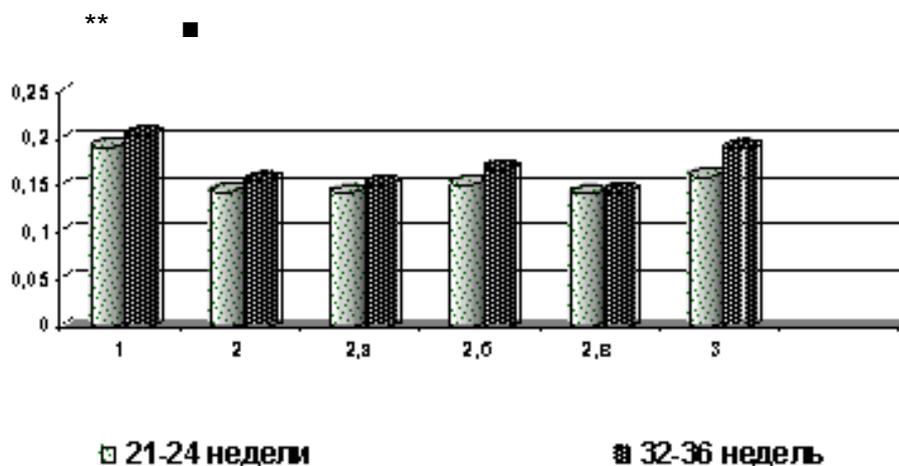


Рис. 12. Плацентарный коэффициент у беременных.

Примечание. 1,2,3 – группы; 2,а; 2,б; 2,в – подгруппы;

\* –  $p < 0,05$  – достоверность различия между 1 и 2; ■ – 2 и 3 группами.

Значение плацентарного коэффициента обратно пропорционально титру антител к ВПГ-1,2, что свидетельствует о более выраженных гемодинамических нарушениях в системе «мать – плацента – плод», которые клинически проявляются хронической плацентарной недостаточностью и гипоксией плода.

Таким образом, у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции кривая скорости кровотока в маточных артериях в 21-24 и в 32-36 недель характеризуется более высокой резистентностью по сравнению с беременными без выявленных инфекций и с стойкой ремиссией, особенно при высоких титрах антител к ВПГ-1,2. Плацентарный коэффициент, характеризующий состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод», достоверно ниже у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и высоким титром антител, и является информативным тестом в диагностике хронической плацентарной недостаточности и гипоксии плода.

## **Глава 7. Профилактика, ранняя диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией**

Согласно установленных нами некоторых патогенетических механизмов развития плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии у беременных с обострением хронической герпес-вирусной инфекции в первом триместре разработана система профилактики, основанная на факторах риска, решении дискриминантных уравнений в сроки беременности 6–12 и 21–24 недели, ранней диагностике и своевременной патогенетически обоснованной терапии.

### ***Факторы риска развития плацентарной недостаточности***

- хронические инфекционные заболевания: верхних дыхательных путей, хронический бронхит, пиелонефрит и эндометрит, сальпингоофорит;
- частые обострения герпес-вирусной инфекции до наступления беременности;
- степень активности системной воспалительной реакции организма беременной при обострении герпес-вирусной инфекции, основанная на клинических данных (везикулезные высыпания на лице, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, гипертермия, тахикардия), данных лейкоцитоза или лейкопении, анемии в клиническом анализе крови и величины титра IgG к ВПГ-1,2 (высокий титр 1:6400-1:12800; низкий титр 1:1600-1:3200);
- микст-инфекция (ВПГ-1,2 в ассоциации с ЦМВ, хламидийной, условно-патогенной инфекциями);
- непланируемая беременность и отсутствие прегравидарной подготовки;
- осложненный акушерский анамнез (выкидыши, преждевременные роды, неблагоприятные исходы предыдущих родов);
- обострение хронических инфекционных заболеваний во время беременности;

– угрожающий выкидыш (титр антител 1:1600-1:3200 – 37,7%; 1:6400-1:12800 – 64,4%);

– угрожающие преждевременные роды (титр антител 1:1600-1:3200 – 11,1%; 1:6400-1:12800 – 31,1%);

– железодефицитная анемия.

### ***Прогнозирование первичной плацентарной недостаточности***

Проводится у беременных с ВПГ-1,2 в 6-12 недель.

1. По показателям газотранспортной функции эритроцитов с использованием дискриминантного уравнения по показателям оксигемоглобина (ОксиНв), метгемоглобина (МетНв), 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и общего аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах:

$$D = -0,478 \times \text{ОксиНв} + 8,737 \times \text{МетНв} + 2,779 \times 2,3\text{-ДФГ} - 7,373 \times \text{АТФ},$$

граничное значение которой составляет -27,15.

При достижении значения D больше или равного -27,15 можно прогнозировать плацентарную недостаточность, при D меньше, чем -27,15, прогнозируется физиологическое течение беременности с вероятностью правильного прогноза 98,7%.

2. По содержанию гистамина (Г),  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови беременных в 6-12 недель:

$$D = -29,46 \times \text{Г} + 0,014 \times \text{П} + 0,164 \times \beta\text{-ХГ} + 1,067 \times \text{ПЛ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 43,8.

При достижении значения D большего или равного 43,8 можно прогнозировать первичную плацентарную недостаточность; при D меньше, чем 43,8, прогнозируется физиологическое течение беременности с вероятностью правильного прогноза 88,6%.

***Диагностические критерии первичной плацентарной недостаточности в 10-14 недель в зависимости от активности системной воспалительной реакции организма беременной:***

– клинические (угроза прерывания: титр антител 1:6400-1:12800 – 64,4%; титр антител 1:1600-1:3200 – 37,7%);

– содержание гистамина в сыворотке крови (титр антител 1:6400-1:12800 – в пределах 0,61-0,65 мкмоль/л; титр антител 1:1600-1:3200 – в пределах 0,51-0,52 мкмоль/л);

– содержание  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови (титр антител 1:6400-1:12800 – в пределах 46750-47800 МЕ/мл; титр антител 1:1600-1:3200 – в пределах 54185-55220 МЕ/мл);

– содержание прогестерона в сыворотке крови (титр антител 1:6400-1:12800 – в пределах 55,17-56,60 нмоль/л; титр антител 1:1600-1:3200 – в пределах 69,84-70,05 нмоль/л);

– содержание плацентарного лактогена в сыворотке крови (титр антител 1:6400-1:12800 – в пределах 41,35-43,70 нмоль/л; титр антител 1:1600-1:3200 – в пределах 49,90-52,80 нмоль/л);

– эхографические признаки (титр антител 1:6400-1:12800 – 34,4%; титр антител 1:1600-1:3200 – 13,3%).

Риск развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с первичной плацентарной недостаточностью и титром антител 1:1600-1:3200 к ВПГ-1,2 составляет 64,4%; 1:6400-1:12800 – 82,2%.

В этой связи имеет значение ранняя диагностика хронической плацентарной недостаточности в 21-24 недели для своевременного проведения терапии.

***Диагностические критерии хронической плацентарной недостаточности в 21-24 недели по показателям маточно-плацентарной, плодово-плацентарной гемодинамики, плацентарного коэффициента и гормонов фетоплацентарной системы в зависимости от активности системной воспалительной реакции организма беременной:***

– клинические: угроза прерывания беременности (титр 1:6400-1:12800 – 64,4%; титр 1:1600-1:3200 – 37,7%);

– содержание гистамина в сыворотке крови (титр 1:6400-1:12800 – в пределах 0,83-0,85 мкмоль/л; титр 1:1600-1:3200 – в пределах 0,69-0,73 мкмоль/л);

– содержание эстриола в сыворотке крови (титр 1:6400-1:12800 – в пределах 17,0-18,0 нмоль/л; титр 1:1600-1:3200 – в пределах 21,0-22,5 нмоль/л);

– содержание плацентарного лактогена в сыворотке крови (титр 1:6400-1:12800 – 57,0-60,0 нмоль/л; титр 1:1600-1:3200 – 81,6-85,0 нмоль/л);

– содержание прогестерона в сыворотке крови (титр 1:6400-1:12800 – в пределах 83,0-87,0 нмоль/л; титр 1:1600-1:3200 – в пределах 102,0-106,0 нмоль/л);

– эхографические признаки (титр 1:6400-1:12800 – 57,8%; титр 1:1600-1:3200 – 22,2%);

– численное значение СДО в маточных артериях (титр 1:6400-1:12800 – в пределах 4,54-4,74 у.е.; титр 1:1600-1:3200 – в пределах 2,33-2,63 у.е.);

– численное значение СДО в артерии пуповины (титр 1:6400-1:12800 – в пределах 4,20-4,45 у.е.; титр 1:1600-1:3200 – в пределах 4,0-4,35 у.е.);

– плацентарный коэффициент (титр 1:6400-1:12800 – в пределах 0,12-0,15 у.е.; титр 1:1600-1:3200 – в пределах 0,13-0,16 у.е.);

– решение дискриминантного уравнения по показателям гистамина (Г), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ), эстриола (Э) в сыворотке крови и величины плацентарного коэффициента  $1/(\text{СДО}_{\text{маточной артерии}} + \text{СДО}_{\text{артерии пуповины}})$ ;

$$D = -45,743 \times \Gamma - 0,41 \times \Pi - 0,37 \times \text{Э} + 0,839 \times \text{ПЛ} + 274,433 \times \text{ПК}.$$

Граничное значение составляет 10,9. При D более 10,9 можно провести раннюю диагностику хронической плацентарной недостаточности с эффективностью 98,7%.

При положительном прогнозе плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией необходимо провести профилактические мероприятия до 12 и в 20–21 неделю (препараты железа, токоферола ацетат, фолиевая кислота). В случае обострения ВПГ-1,2 в 6–12 недель провести терапию противовирусными препаратами местно, а также курс иммуноглобулина простого человеческого № 5, с 21-й недели через два дня. Показанием к применению иммуноглобулина является наличие специфических антител IgG к ВПГ-1,2 в крови беременной в титре 1:3200-1:6400. С целью профилактики рецидива ВПГ-1,2 назначаются 3 курса человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в форме ректальных суппозиторий с 28 недель беременности.

Назначение этиотропной терапии проводится по показаниям в зависимости от вида инфекционного возбудителя, ассоциированного с вирусом простого герпеса.

При выявлении ранних признаков хронической плацентарной недостаточности показана патогенетически обоснованная терапия, включающая средства защиты мембраны и увеличения АТФ в клетке (токоферола ацетат, актовегин); противоанемические (препараты железа, фолиевая кислота); улучшающие маточно-плацентарную гемодинамику (селективные бета-2-адреномиметики) и реологические свойства крови (пентоксифиллин, курантил), гипербарическую оксигенацию.

Приводим примеры применения разработанного способа в клинической практике.

**1. Пациентка Л., 28 лет.** Поступила в акушерское отделение патологии беременности клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания с жалобами на герпетические высыпания в области носогубного треугольника.

**Анамнез:** герпес-вирусная инфекция с детства. Высыпания локализовались на губах. Обострение до наступления беременности – 3-4 раза в год, во время настоящей беременности – один раз в 10 недель. Прегравидарную подготовку не получила.

Настоящая беременность вторая. Акушерский анамнез отягощен самопроизвольным абортom в 6 недель. Из экстрагенитальных заболеваний отмечает частые ОРВИ. Гинекологические заболевания: эрозия шейки матки, не лечилась.

**Лабораторные исследования:** клинический анализ крови (Hb 117г/л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $6,3 \times 10^9$ /л, ретикулоциты 11%, СОЭ 12мм/час). Общий анализ мочи (относительная плотность 1020, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, белка нет). Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища – 2-я степень чистоты. Обследование на TORCH-инфекции: ВПГ-1,2 IgM(-); IgG(+), титр антител к ВПГ-1,2 в парных сыворотках 1:800–1:800. ЦМВ IgM(-); IgG(+). Chlamidia trachomatis IgM(-); IgG(-). Показатели газотранспортной функции эритроцитов периферической крови: оксигемоглобин 92,6%; метгемоглобин 1,5%; 2,3-ДФГ 6,68мкмоль/мл; общий АТФ 0,38мкмоль/мл. Содержание гистамина в крови 0,63мкмоль/л; П-55,7нмоль/л; β-ХГ-47,2тМЕ/мл; ПЛ-44,3нмоль/л.

**Ультразвуковая эхография:** в полости матки плодное яйцо соответствует 11-12 неделям(менструальный срок) беременности, сердцебиение плода (+), хорион по задней стенке матки. Толщина воротникового пространства 1,5мм. Маркеры хромосомной патологии не обнаружены.

**Клинический диагноз:** беременность 10–11 недель. Осложненный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш). Хроническая герпес-вирусная инфекция, обострение. Эрозия шейки матки.

Беременная относится к группе высокого риска по развитию плацентарной недостаточности.

С целью прогнозирования плацентарной недостаточности решены два дискриминантных уравнения:

1) по показателям газотранспортной функции эритроцитов:

$$D = -0,478 \times 92,6 + 8,737 \times 1,5 + 2,779 \times 6,68 - 7,373 \times 0,38, \quad D = -14,67.$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (-27,15), прогнозируется развитие плацентарной недостаточности;

2) по показателям гистамина (Г),  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови:

$$D = -29,46 \times 0,63 + 0,014 \times 55,7 + 0,164 \times 47,2 + 1,067 \times 44,3, \quad D = 44,23.$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (43,8), прогнозируется развитие плацентарной недостаточности.

Беременной проводилась терапия в объеме: токоферола ацетат, фолиевая кислота, препараты железа, 5% мазь Ацикловир местно.

**Контрольные исследования в 23 недели:** клинический анализ крови (Hb 118 /л, эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $5,6 \times 10^9$ /л, ретикулоциты 4%, СОЭ 25мм/час). Общий анализ мочи (относительная плотность 1020, лейкоциты – 2-4 в поле зрения, белка нет). Обследование на TORCH-инфекции: ВПГ IgM(-); IgG(+), титр антител в парных сыворотках 1:3200–1:3200; ЦМВ IgM(-); IgG(+). Показатели газотранспортной функции эритроцитов периферической крови: оксигемоглобин – 96,0; метгемоглобин – 1,5%; 2,3-ДФГ – 6,78 мкмоль/мл; общий АТФ – 0,5 мкмоль/мл. Содержание гистамина в крови – 0,84 мкмоль/л; прогестерон – 85,3 нмоль/л; эстриол - 55,3 нмоль/мл; плацентарный лактоген – 66,1 нмоль/л.

**Ультразвуковая эхография:** плод соответствует 22-23 неделям беременности. ЧСС 132 удара в минуту. Повышена двигательная активность плода. Плацента расположена по задней стенке матки, толщина 25 мм, первая степень зрелости.

**Заключение:** имеются признаки хронической плацентарной недостаточности и гипоксии плода.

**Допплерометрия маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудов в 24 недели:** систоло-диастолическое отношение: маточная артерия справа – 1,61 у.е; слева - 3,4 у.е; артерии пуповины – 3,84 у.е..

**Заключение:** нарушение гемодинамики 1А, плацентарный коэффициент – 0,14.

С целью диагностики хронической плацентарной недостаточности решено дискриминантное уравнение:

$$D = -45,74 \times 0,84 - 0,41 \times 85,3 - 0,37 \times 15,8 + 0,83 \times 66,1 + 237,43 \times 0,14,$$

$$D = 14,82.$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (10,9), диагностирована хроническая плацентарная недостаточность.

По результатам исследования установлен клинический диагноз: беременность 23-24 недели. Хроническая плацентарная недостаточность, компенсированная форма. Осложненный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш). Хроническая герпес-вирусная инфекция, ремиссия. Эрозия шейки матки.

В 23 недели применили иммуноглобулин простой человеческий с титром антител к ВПГ и два курса Виферона в форме ректальных суппозиторов в 28 и 32 недели.

#### **Контрольные исследования в 32 недели.**

**Ультразвуковая эхография:** плод соответствует 31-32 неделям беременности. ЧСС 132 удара в минуту. Повышена двигательная активность плода. Плацента расположена по задней стенке матки, толщина 33 мм, вторая степень зрелости.

**Заключение:** имеются признаки хронической плацентарной недостаточности и гипоксии плода.

**Допплерометрия маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудов в 36 недель:** систоло-диастолическое отношение: маточная артерия слева – 2,68 у.е.; справа – 1,82 у.е.; артерии пуповины – 3,14 у.е.

**Заключение:** Нарушение гемодинамики 1А степени.

**Кардиотахография плода:** признаки хронической внутриутробной гипоксии.

**Клинический диагноз:** беременность 31–32 недели. Осложненный акушерский анамнез. Хроническая плацентарная недостаточность, компенсированная форма. Хроническая внутриутробная гипоксия.

Проведена терапия в условиях дневного стационара. В 38 недель направлена в родильный дом для подготовки к родоразрешению.

Роды наступили спонтанно в 39 недель, осложнились преждевременным отхождением околоплодных вод. Общая продолжительность родов 9 часов.

Родилась живая девочка, масса 3200 г, рост 51 см, оценка по шкале Аpgar при рождении и через 5 минут 7 баллов.

В раннем неонатальном периоде новорожденная реализовала локальную форму внутриутробного инфицирования в виде везикулеза. Выписана домой на 6-е сутки.

**Морфологическое исследование последа:** плацента зрелая, масса 529 г, плодово-плацентарный коэффициент 0,19. Parietalный очаговый амнионит, склероз хориальной плацентарной оболочки, пролиферация трофобласта, фибриноидный некроз ворсин, плацентарный децидуит, интервиллузит. Хроническая плацентарная недостаточность, компенсированная форма.

Следовательно, профилактика и лечение плацентарной недостаточности в первом триместре у беременной с обострением хронической герпесвирусной инфекции в 10 недель, выделение в группу риска по формированию хронической плацентарной недостаточности, ранняя ее диагностика в 24 недели и проведение комплексной терапии, включающее противовирусные препараты местно, иммуноглобулин простой человеческий в условиях дневного и круглосуточного стационара, позволило предупредить прогрессирование плацентарной недостаточности и реализацию внутриутробного инфицирования в генерализованной форме.

**2. Пациентка М., 35 лет,** обратилась с жалобами на повышение температуры, везикулезные высыпания на подбородке.

**Анамнез:** герпес-вирусная инфекция с 13 лет. Обострения до наступления беременности 1-2 раза в год, во время настоящей беременности не было.

Беременность третья, роды предстоят вторые. Медицинский аборт без осложнений. Получила прегравидарную подготовку: консультацию терапевта, иммунолога. Проведена противовирусная и иммунокорректирующая терапия.

**Экстрагенитальные заболевания:** хронический катаральный необструктивный бронхит с редкими обострениями.

**Гинекологические заболевания:** вагинит, эрозия шейки матки. Проводилась этиопатогенетическая терапия.

**Лабораторные исследования:** клинический анализ крови (Hb 117г/л, эритроциты  $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $8,8 \times 10^9$ /л, ретикулоциты 14%, СОЭ 16мм/час). Общий анализ мочи (относительная плотность 1020, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, оксалаты (+++), белка нет). Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища соответствовало 2-й степени чистоты. Обследование на TORCH-инфекции: ВПГ IgM(-); IgG(+), титр антител в парных сыворотках 1:3200–1:3200; ЦМВ IgM(-); IgG(+); Chlamidia trachomatis IgM(-); IgG(-).

**Показатели газотранспортной функции эритроцитов периферической крови:** оксиHb 98,4%; метHb 0,6%; 2,3-ДФГ 4,12 мкмоль/мл; общий АТФ 0,68 мкмоль/мл.

**Гормональное исследование:** гистамин – 0,57 мкмоль/л; прогестерон – 62,22 нмоль/л;  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина – 48,6 тМЕ/мл; плацентарный лактоген – 47,2 нмоль/л.

**Ультразвуковая эхография:** в полости матки плодное яйцо соответствует 9-10 неделям беременности, сердцебиение плода (+), хорион расположен по передней и правой боковой стенкам матки. Толщина воротникового пространства 2,0. Маркеры хромосомной патологии не выявлены.

**Клинический диагноз:** беременность 9-10 недель. Осложненный акушерский анамнез(медицинский аборт). Хроническая герпес-вирусная инфекция, ремиссия. Эрозия шейки матки.

С целью прогнозирования плацентарной недостаточности решены дискриминантные уравнения:

1) по показателям газотранспортной функции эритроцитов:

$$D = -0,478 \times 98,4 + 8,737 \times 0,6 + 2,779 \times 4,12 - 7,373 \times 0,6, \quad D = -35,58.$$

Поскольку дискриминантная функция меньше граничного значения (-27,15), прогнозируется физиологическое течение беременности;

2) по показателям гистамина (Г),  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови:

$$D = -29,46 \times 0,57 + 0,014 \times 62,22 + 0,164 \times 48,6 + 1,067 \times 47,2; \quad D = 42,411.$$

Поскольку дискриминантная функция меньше граничного значения (43,8), прогнозируется физиологическое течение беременности.

Для профилактики плацентарной недостаточности беременная получила токоферола ацетат, фолиевую кислоту, препараты железа.

Результаты обследования в 23 недели беременности.

**Лабораторные исследования:** клинический анализ крови (Hb 116 /л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $5,6 \times 10^9$ /л, ретикулоциты 8%, СОЭ 22мм/час); общий анализ мочи (относительная плотность 1020, лейкоциты – 2-4 в поле зрения, белка нет). Обследование на TORCH-инфекции: ВПГ-1,2 IgM(-); IgG(+), титр антител в парных сыворотках 1:3200–1:3200; ЦМВ IgM(-); IgG(+). Содержание гистамина в крови 0,80 мкмоль/л; прогестерона – 107,6 нмоль/л; эстриола – 25,8 нмоль/мл; плацентарный лактоген – 74,1 нмоль/л.

**Ультразвуковая эхография:** плод соответствует 23-24 неделям беременности. ЧСС 132 удара в минуту. Плацента расположена по задней стенке матки, толщина 23,9 мм, степень зрелости 0, что соответствует сроку беременности. Индекс амниотической жидкости: 128мм (Т.Мооре,

*J.Saule, 1990). Пуповина содержит три сосуда. Заключение: размеры плода соответствуют 23-24 неделям беременности. Особенности анатомии плода, маркеры хромосомной патологии не выявлены.*

**Допплерометрия маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудов в 24 недели:** систоло-диастолическое отношение: артерии пуповины – 4,44 у.е.; маточная артерия справа – 2,51 у.е; маточная артерия слева – 3,12 у.е.

**Заключение:** нарушений гемодинамики не выявлено. Плацентарный коэффициент – 0,13.

**Клинический диагноз:** беременность 23-24 недели. Отягощенный акушерский анамнез. Хроническая герпес-вирусная инфекция, ремиссия. Хронический пиелонефрит, ремиссия.

С целью диагностики плацентарной недостаточности решено дискриминантное уравнение по показателям гистамина (Г), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ) и эстриола (Э) в сыворотке крови и величины плацентарного коэффициента ( $1 / (СДО_{\text{маточной артерии}} + СДО_{\text{артерии пуповины}})$ ):

$$D = -45,74 \times 0,8 - 0,41 \times 107,6 - 0,37 \times 25,8 + 0,83 \times 74,1 + 237,43 \times 0,13;$$

$$D = 7,71.$$

Поскольку дискриминантная функция меньше граничного значения (10,9), плацентарная недостаточность не диагностирована, развитие хронической плацентарной недостаточности не прогнозируется.

Гестационный период закончился родами в срок и рождением живого доношенного мальчика весом 3240 г, рост 54 см, с оценкой по шкале Apgar при рождении – 8 баллов и через 5 минут – 9 баллов.

**Морфологическое исследование последа:** плацента зрелая с признаками компенсаторных реакций, масса 431 г, плодово-плацентарный коэффициент – 0,15.

Планирование беременности у женщины с хронической герпес-вирусной инфекцией и частыми обострениями, профилактика обострения

*позволили предупредить обострение во время беременности, а также осложнения беременности, с благоприятным исходом для плода и новорожденного.*

Таким образом, комплексная диагностика первичной плацентарной недостаточности, формирование группы риска и ранняя диагностика хронической плацентарной недостаточности в 21-24 недели с учетом степени активности системной воспалительной реакции организма матери при обострении ВПГ-1,2, своевременная этиопатогенетически обоснованная терапия позволяют предупредить декомпенсированную форму плацентарной недостаточности в 98,5% случаев и улучшить перинатальные исходы.

## **Раздел II. ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА**

### ***Глава 1. Этиопатогенетические механизмы плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища***

У беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища хроническая плацентарная недостаточность составляет 14% [Л.А. Кайгородова с соавт., 1999; Д.С. Лысяк, Ю.И. Ишпахтин, 2005; З.Н. Макиян, А.А. Осипова, 2005]. Результаты исследований этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности свидетельствуют о значении врожденных аномалий развития матки и влагалища в развитии этой патологии беременности [Ф.М. Абдурахманов, А.П. Кирющенко, 1999; Л.В. Адамян с соавт., 1998; В.Ф. Crandall, 1983]. Одной из возможных причин является нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения [О.В. Грищенко, И.В. Лахно, 2001; D. Gitlin, M. Voesman, 2000]. Снижение притока крови в межворсинчатое пространство, замедление кровотока на фоне затрудненного оттока крови можно объяснить неполноценностью маточной стенки и преобладанием в ней соединительной ткани [Т.Н. Коноплева, 2005; О.Г. Путинцева с соавт., 2001].

В эндометрии с наступлением беременности отмечается нарушение первой волны эндovasкулярной миграции трофобласта, отсроченное формирование маточно-плацентарного кровообращения, изменение характера плацентарного ложа вплоть до полного отграничения якорных ворсин, в результате чего может наступить гибель эмбриона [Э.К. Айламазян, 2007; В.В. Пожидаев, 1999; Е.В. Юдина, Е.В. Сытченко, 2002]. Клинически первичная плацентарная недостаточность проявляется угрозой прерывания беременности, неразвивающейся беременностью и возможными пороками развития плода [Э.К. Айламазян, 2006; Г.В. Чижова, Н.Ю. Владимирова, 2003; R. Salim, L. Regan, 2003].

В результате недостаточности второй волны инвазии, когда вневорсинчатый трофобласт проникает в миометральные сегменты спиральных артерий, которые трансформируются в маточно-плацентарные артерии, часть спиральных артерий не трансформируется на всем протяжении, другая преобразуется только в децидуальных сегментах, не затрагивая миометральные [И.В. Князькин, 2007; М.В. Майоров, 2001]. Недостаточность второй волны инвазии в миометральные сегменты не может обеспечить надлежащего расширения спиральных артерий и адекватного увеличения маточно-плацентарного кровообращения, с развитием гипоплазии плаценты и гипотрофии плода [Ю.В. Рец, 2008]. Высокие компенсаторно-приспособительные механизмы при отсутствии адекватной терапии сменяются необратимыми деструктивными изменениями и угнетением основных функций [О.Г. Путинцева и соавт., 2001; Ю.В. Рец, 2008].

При истощении компенсаторных реакций плаценты снижается кровенаполнение терминальных ворсин, увеличиваются апоптоз клеток хориального эпителия и перивеллезные отложения фибриноида [С.С. Thompson, 1996].

У беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища выявлено нарушение эндокринной функции плаценты [И.Г. Квиткина, 2009; G.C. Smith, 2005]. Содержание хорионического гонадотропина в периферической крови снижается, что, возможно, связано с формированием антител к этому гормону [Ф.М. Абдурахманов, А.П. Кирющенко, 1999; P.K. Neiponen, 2004]. Содержание конечных продуктов стероидогенеза эстриола и прогестерона ниже, чем у беременных с нормальным анатомическим строением матки [Н.А. Тимофеева, 1998; Эфендиева, 2007]. В основе снижения синтеза гормонов плацентой лежит нарушение метаболизма предшественника стероидных гормонов холестерина, обусловленное снижением активности превращений 7-дегидрохолестерина, сквалена и мевалоната [В.А. Климов, 2008]. При снижении эндокринной функции плаценты нарушается ее белковообразовательная функция [G.C. Smith, 2005].

К числу методов диагностики плацентарной недостаточности и задержки роста плода относятся ультразвуковая эхография и состояние крово-

тока в сосудах плаценты и плода. Наиболее ранним признаком плацентарной недостаточности является нарушение кровообращения в фетоплацентарном комплексе [Э.К. Айламазян, 2007; М.И. Базина, М.В. Яманова, 2006].

У беременных с врожденными аномалиями развития матки чаще визуализируется преждевременное созревание плаценты. Клиническое течение характеризуется угрозой прерывания, преждевременными родами и задержкой роста плода [И.В. Князькин, 2007]. Запоздалое созревание плаценты встречается реже [В.Б. Приходько, 2008; S. Rozewicki, 2002]. При доплерометрическом исследовании кровотока отмечается нарушение гемодинамики в сосудах фетоплаценторного комплекса. У беременных с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой гемодинамические нарушения встречаются чаще и более выражены, чем у беременных с другими аномалиями развития матки. Повышенное сосудистое сопротивление в маточно-плацентарных сосудах сохраняется до срока родов и с трудом поддается коррекции. Повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины при плацентарной недостаточности происходит за счет сниженной конечной диастолической скорости кровотока, что свидетельствует о повышении периферического сопротивления плодовой части плаценты [J.E. Chung, 2000].

В связи с высокой частотой нарушения плацентации и развитием плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями матки на первом этапе исследований мы изучили морфофункциональные особенности в структуре миометрия у девочек-подростков с этой патологией матки. Исследован биопсийный материал миометрия, полученного во время корригирующих операций. Исходными в оценке состояния миометрия у девочек-подростков с врожденными аномалиями развития матки и влагалища явились результаты морфологического исследования при хронических тазовых болях без аномалий развития [R. Salim et al., 2003].

У девочек-подростков с нормальным анатомическим строением матки слои миометрия представлены мышечными пучками, разделенными кровеносными сосудами. Миоциты короткие, с центральным расположением ядра и равномерно окрашенной цитоплазмой [H. Dabirashrafi et al., 1995].

При удвоении матки и влагалища с частичной аплазией одного влагалища отмечалось нарушение структуры миометрия: гипертрофия мышечных клеток на фоне дистрофических изменений, уменьшение соединительной ткани и нарушение кровоснабжения. Полагаем, что выявленные изменения в миометрии – основная причина снижения сократительной активности матки. Об этом свидетельствуют отсутствие признаков «зрелости» шейки матки к родам при доношенной беременности у 5 из 9 беременных с этой патологией [Д.С. Лысяк, С.С. Целуйко, 2005].

При однорогой матке особенностью морфофункционального состояния миометрия основного рога являлось увеличение соединительной ткани между гладкомышечными пучками, в которых встречалось разнонаправленное расположение миоцитов. При этой форме аномалии матки у 2 из 13 женщин во время беременности диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, чаще (15,3%) происходили преждевременные роды и дородовое отхождение околоплодных вод (30,6%), при недостаточно зрелой шейке матки (в результате гистологического исследования последа хориоамнионит не выявлен). Из 13 беременных с однорогой маткой (6 – скорректированный и 7 – нескорректированный порок) 12 родоразрешены операцией кесарева сечения по совокупности акушерских показаний.

Особенностью миометрия седловидной формы двурокой матки являлись толстые прослойки рыхлой соединительной ткани на фоне разобщения мышечных пучков. Миоциты имели правильную форму, одно ядро с центральным расположением.

Возможно, что нарушение структуры миометрия при седловидной матке за счет толстых прослоек рыхлой соединительной ткани и снижение кровотока в матке являлись одной из причин нарушения плацентации (15,2%) и хронической плацентарной недостаточности (69,3%). В связи с неправильной формой матки у 9 из 19 беременных отмечалось тазовое предлежание и неправильное положение плода. Степень «зрелости» шейки матки при доношенной беременности и продолжительность родов у 10 рожениц были в пределах нормы, что свидетельствует об удовлетворительной сократительной функции миометрия.

У девочек-подростков с внутриматочной перегородкой в некоторых участках миометрия отмечалось утолщение мышечных пучков и скопление соединительной ткани. В наших исследованиях внутриматочная перегородка выявлена в 28 случаях (4 полная и 24 неполная формы). Обращало на себя внимание нарушение плацентации у 5 (17,8%), хроническая плацентарная недостаточность у 15 (53,5%), с задержкой роста плода родились 7(25%) детей. К сроку родов у 92,3% беременных шейка матки была «зрелая». Клинические данные и морфофункциональное состояние миометрия позволяют предположить, что основной причиной нарушения плацентации и тазового предлежания плода явилась внутриматочная перегородка.

Публикации, посвященные морфофункциональному исследованию миометрия у девочек-подростков с врожденными аномалиями развития матки и влагалища, в доступной нам литературе отсутствуют. Имеются единичные сведения о гистологическом строении внутриматочной перегородки, удаленной при гистерорезектоскопии. Авторы указывают на их мышечное строение: только в нижней части полной внутриматочной перегородки имеется соединительная ткань, что, возможно, является причиной нарушений сократительной активности [Л.В. Адамян, А.Ю. Данилов, 2010; Н. Dabirashrafı, 1995; V. Sparac, 2001; T.G. Zreik, 1998].

Не менее важное значение в развитии осложнений беременности имеет сопутствующая гинекологическая патология, которая выявлена у 57,1% девочек с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. Наиболее часто гинекологические заболевания диагностированы при удвоении матки и влагалища (83,3%) и однорогой матке с добавочным рудиментарным рогом (100%) случаев. Из 8 девочек-подростков с частичной аплазией одного влагалища у 3 выявлены эндометриоз брюшины малого таза, сальпингит и эндометриоидная киста. У девочек с частичной аплазией влагалища при функционирующей матке частота сопутствующих гинекологических заболеваний составила 11,8%. У 9 из 24 (37,5%) девочек с удвоением матки и влагалища диагностирован эндометриоз в форме эндометриоидной кисты, эндометриоидных гетеротопий тазовой брюшины и аденомиоза.

У девочек с однорогой маткой и добавочным рудиментарным рогом из сопутствующих гинекологических заболеваний преобладающим (71,4%) был эндометриоз, который диагностирован в форме эндометриоидной кисты и эндометриоидных гетеротопий тазовой брюшины. В каждом третьем случае при гистологическом исследовании удаленного добавочного рудиментарного рога установлен диагноз аденомиоз рудиментарного рога и эндометриоз маточной трубы.

У девочек-подростков с внутриматочной перегородкой сопутствующие гинекологические заболевания встречались реже, в структуре был острый катаральный сальпингит и параовариальная киста. Аналогичная структура сопутствующих гинекологических заболеваний отмечалась у девочек и подростков с двурогой маткой.

Обращает внимание, что у 16,5% девочек-подростков диагностирован нейроэндокринный синдром в форме адреногенитального синдрома (n=6), дисфункции гипоталамуса (n=5) и поликистозных яичников (n=4). Мы изучили факторы риска развития нейроэндокринного синдрома у девочек-подростков с врожденными аномалиями развития матки и влагалища: недоношенность (10,2%), осложненное течение беременности у матери (угроза прерывания 14,2% и хроническая плацентарная недостаточность 30,8%), детские инфекции (37,4%), частые ОРВИ (38,5%), хронический пиелонефрит (30,8%) и тонзиллит (7,7%) в анамнезе.

Хирургическое лечение сопутствующей гинекологической патологии одновременно с коррекцией аномалии развития матки и влагалища проведено у 41 (45,1%) девочек-подростков. Резекция одного (n=11) или двух (n=2) яичников, удаление параовариальной кисты (n=2) проведены у 15 (16,5%) пациенток, чаще (n=10) при эндометриоидных кистах. Сальпингоовариолизис осуществлен у 7 (7,7%), из них у 3 девочек при удвоении матки и влагалища – с частичной аплазией одного влагалища. Сальпингостомия выполнена у 5 (5,5%), из них у 4 с полным удвоением тела матки, шейки и влагалища. Коагуляция очагов эндометриоза тазовой брюшины проведена у 7 (7,7%) и

удаление гидатид маточных труб у 6 (6,6%) пациенток. Сочетание врожденных аномалий развития матки и влагалища с эндометриозом, верифицированном гистологически, отмечалось у 19 (20,9%) девочек.

При гистологическом исследовании удаленного рудиментарного рога и маточной трубы аденомиоз установлен в 5 случаях. В миометрии рудиментарного рога отмечался фиброз и склероз стромы. Гипоплазия эндометрия – в 5 случаях, гиперплазия и соединительно-ретикулярная ткань с мелкими железами эндометрия – по два случая и в одном – отсутствие эндометрия.

Все пациентки получили реабилитацию в послеоперационном периоде (I этап) и в амбулаторно-поликлинических условиях (II этап).

Таким образом, врожденные аномалии развития матки и влагалища являются одной из основных причин развития плацентарной недостаточности. В основе патогенеза лежат нарушение эндovasкулярной миграции трофобласта, трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные и, как следствие, снижение маточно-плацентарного кровотока. Морфофункциональное состояние миометрия имеет значение в циклических изменениях эндометрия и его патологии. Фактором риска в развитии плацентарной недостаточности является сопутствующая гинекологическая патология, которая встречается в 57,1% случаев, чаще в форме эндометриоза.

## **Глава 2. Беременность, роды и состояние новорожденных у матерей с врожденными аномалиями развития матки и влагалища**

С целью изучения особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных обследовано 106 беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища (1-я группа) и 30 – с нормальным анатомическим строением половых органов (2-я группа). В 1-й группе у 22 беременных проведена хирургическая коррекция в возрасте 13-19 лет (подгруппа 1,а); у 32 хирургическая коррекция не показана, они получили медикаментозную терапию в подростковом возрасте в связи с нарушением менструального цикла, нейроэндокринным синдромом (подгруппа 1,б); у 52 врожденная аномалия развития матки выявлена при предыдущих родах, выкидышах, но лечение не проводилось (подгруппа 1,в). По клиническим данным и ультразвуковой эхографии у женщин этой подгруппы врожденная аномалия развития матки не была выявлена, что свидетельствует о сложности диагностики такой патологии, особенно при отсутствии нарушения оттока менструальной крови. Одной из причин недиагностированных врожденных аномалий развития гениталий являлось позднее обращение к врачу в связи с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Пациентки подгрупп 1,а и 1,б получили реабилитацию в подростковом возрасте и на этапе планирования беременности.

Средний возраст беременных – 21,1 и 24,6 лет по группам соответственно. Из числа беременных 1-й группы на наследственность, отягощенную по линии матери, указывали 42,4%, отца – 12%. Наследственность по линии матери отягощена гипертонической болезнью в 18,8%, онкопатологией – в 10,3%, сахарным диабетом – в 5,6%, врожденным пороком сердца и гениталий – по 2,8%, почек – в 1,8% случаях. По линии отца: гипертонической болезнью – в 5,6%, онкопатологией – в 2,8%, сахарным диабетом и врожденным пороком развития почек – по 1,8% случаев. Количество беременных 2-й группы с отягощенным наследственным анамнезом – 6,6%.

Средний возраст менархе в 1-й группе  $13,2 \pm 0,4$  лет, во 2-й достоверно не отличался. Нарушение менструальной функции с подросткового возраста отмечали 28,3% беременных: по типу дисменореи, гиперполименореи и олигоменореи.

В 1-й группе 50,9%, во 2-й – 70% супружеских пар планировали настоящую беременность. В плане подготовки проводилось обследование на TORCH-инфекции обоих супругов, исследование клинической иммунограммы, гормонального фона (по показаниям), консультации врачей по профилю соматической патологии. В каждом четвертом случае была устранена сопутствующая гинекологическая патология при проведении хирургической коррекции врожденных аномалий развития гениталий в подростковом возрасте, в том числе: резекция яичника при эндометриоидных кистах, коагуляция эндометриоидных гетеротопий, сальпингоовариолизис. У всех беременных первая явка к врачу была до 12 недель.

В 1-й группе первобеременных было 33%, повторнобеременных, но первородящих – 45,2%. Первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в ранние сроки в 27,3%, медицинским абортom – в 24,5% случаев. Выкидыши чаще у женщин с двурогой маткой (73,9%) и внутриматочной перегородкой (30,4%), что указывает на необходимость раннего проведения хирургической коррекции для профилактики потери беременности.

У 36,5% беременных подгруппы 1,в в анамнезе были 1-2 самопроизвольных аборта. У двух беременных при однорогой матке с рудиментарным рогом было прерывание беременности во втором триместре в связи с множественными пороками развития плода, не совместимыми с жизнью.

Экстрагенитальные заболевания диагностированы у 87,8% беременных. В структуре заболеваний преобладал хронический пиелонефрит. У беременных с коррекцией врожденных аномалий развития матки и влагалища и сопутствующей гинекологической патологией хронический пиелонефрит диагностирован вдвое реже, чем у беременных, не получивших коррекцию. Это свидетельствует о значении устранения факторов риска развития пиелоне-

фрита при врожденных аномалиях развития гениталий. На хронический бронхит указывали 22,6% беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. Обострение хронического бронхита до наступления настоящей беременности отмечала каждая пятая женщина. Во время беременности обострение диагностировано в одном случае у беременной с удвоением тела матки и влагалища. У 15,1% беременных в анамнезе хронический тонзиллит.

Врожденные пороки развития мочевой системы диагностированы у 10,3% беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. У 5 беременных с однорогой маткой выявлена аплазия почки на стороне рудиментарного рога, по два случая дистопии почки на стороне основного и рудиментарного рога, удвоение единственной почки. У беременных с внутриматочной перегородкой выявлено удвоение чашечно-лоханочной системы и дистопия почки (по одному случаю). Врожденный порок сердца встретился у 11,3% беременных. У 3,7% беременных отмечалось сочетание нескольких врожденных пороков развития, в том числе врожденный порок сердца и опорно-двигательного аппарата, врожденный порок мочевыделительной системы и сердца.

На гинекологические заболевания в анамнезе указывали 87,7% беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. В структуре преобладали нарушение менструальной функции (38,1%), эндометриоз (21,6%), эрозия шейки матки (15,1%) и воспалительный процесс в придатках матки (12,1%).

Частота осложнений настоящей беременности в 1-й группе составила 185,4 (на 100 случаев), чаще при корригированных врожденных аномалиях развития гениталий. Наиболее частое осложнение (18,8%) – угрожающий аборт.

Характерно, что у беременных после коррекции врожденных аномалий развития гениталий в ранние сроки гестации угроза прерывания диагностирована вдвое реже, чем без коррекции. Возможно, это обусловлено не только

хирургической коррекцией, но и консервативным лечением нейроэндокринных нарушений и воспалительных заболеваний гениталий в периоде прегравидарной подготовки. Истмико-цервикальная недостаточность выявлена у 4,3% беременных, хирургическая коррекция была проведена у всех до 16 недель беременности.

При врожденных аномалиях развития матки появляется функциональная истмико-цервикальная недостаточность, в основе которой лежит нарушение пропорционального соотношения между мышечной и соединительной тканью шейки матки, гиподисфункция яичников и активация  $\alpha$ -рецепторов в миометрии перешейка [В.М. Синельникова, 2002]. Авторами других работ установлено, что истмико-цервикальная недостаточность чаще встречается у беременных с корригированным пороком (8,7%), чем у пациенток, которым коррекция не проводилась. Отмечено также, что истмико-цервикальная недостаточность чаще наблюдается после двухэтапной метропластики с формированием единой шейки матки при удвоении тела матки и полной внутриматочной перегородке и влагалища. В большинстве случаев истмико-цервикальная недостаточность протекает без клинических признаков угрозы прерывания беременности, но требует эхографического контроля состояния шейки матки и хирургической коррекции [Л.А. Кайгородова, 1999; В.М. Орлов, 1989].

Первичная плацентарная недостаточность диагностирована у 42,5% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий, после коррекции – вдвое реже. Клинически плацентарная недостаточность проявлялись угрозой прерывания беременности. При эхографическом исследовании визуализировалась отслойка хориона с образованием ретрохориальной гематомы небольших размеров, гипертонусом миометрия, предлежание хориона в каждом втором случае.

Гестоз в два раза чаще диагностировался у беременных с некорригированными аномалиями развития матки. Сочетанные формы гестоза в обеих группах на фоне хронического пиелонефрита и нейроциркуляторной дистонии

нии составили 88,3%. Начальными признаками гестоза были протеинурия и патологическая прибавка в массе тела, которые присоединились с 32 недель. В клиническом течении гестоза ведущим был гипертензивный синдром.

В этиологии развития гестоза у беременных с хроническим пиелонефритом отмечается многофакторность причин, одной из которых является выраженное снижение кровотока в артериях паренхимы пораженной почки, выявленное в сроки 17-22 недели. При аномалиях развития почек патофизиологические изменения почечной гемодинамики более выражены [В.В. Пожидаев, 1999].

Предлежание и низкое расположение плаценты к сроку родов в наших исследованиях отмечались у 10,5% беременных с некорригированными врожденными аномалиями развития матки, после хирургической коррекции это осложнение не наблюдалось. Наиболее часто (17,4%) нарушение плацентации диагностировано у беременных с внутриматочной перегородкой и удвоением тела матки, шейки и влагалища (9,1%). У трех беременных в 34 недели произошла преждевременная отслойка низко расположенной плаценты, что явилось показанием к операции кесарева сечения.

В этиологии предлежания плаценты основное значение имеют атрофические и дистрофические процессы в слизистой оболочке матки. Основными причинами дистрофических изменений могут быть хронический эндометрит, выскабливания слизистой матки, деформации полости матки за счет рубцов после кесарева сечения и других операций, аномалии развития матки [Г.М. Савельева, 2000].

В наших исследованиях у беременных без коррекции врожденной аномалии развития матки и сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе в два раза чаще были самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, воспалительные заболевания гениталий, угроза прерывания в первом триместре, что составило неблагоприятный фон для нормальной плацентации.

По результатам клинико-функциональных методов исследования хроническая плацентарная недостаточность диагностирована у 77,3% беременных, получивших коррекцию врожденных аномалий развития матки, и у 86% – не получивших. Высокую частоту этого осложнения можно объяснить экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, первичной плацентарной недостаточностью, гестозом, морфофункциональными особенностями миометрия.

При морфологическом исследовании последа у матерей с врожденными аномалиями развития матки и влагалища хроническая плацентарная недостаточность верифицирована в 89,6% случаев, в том числе: компенсированная – в 79,4%, субкомпенсированная – в 9,2%, декомпенсированная формы – в одном (1,1%) случае, у беременной с внутриматочной перегородкой. В 7,2% случаев плацента была с дополнительными дольками, чаще при внутриматочной перегородке. У матерей с двурогой маткой, седловидной формой прикрепление пупочного канатика в 21,7% было плацентарным и в 4,3% – краевым.

При компенсированной форме плацентарной недостаточности морфологические особенности плаценты представлены в виде псевдоинфарктов, кальцинатов терминальных ворсин и единичных зон диссоциированного развития ворсин. При субкомпенсированной форме выявлены дистрофические процессы в виде фибриноидно-некротических изменений стромы ворсин и децидуальной оболочки, склероза концевых и стволовых ворсин. Отмечались гемодинамические нарушения в форме обширных ишемических инфарктов, диффузного полнокровия ворсин, зон повышенной васкуляризации. Субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности верифицирована при внутриматочной перегородке (4), двурогой матке, неполной форме (3) и однорогой матке (2). У матерей с нормальным анатомическим строением матки в плацентах преобладали зрелые (дифференцированные) терминальные ворсины, имеющие овальную форму. Поверхность ворсин покрыта синцитиотрофобластом. Строма ворсин образована соединительной тканью с расположенными в ней сосудами. Количество симпластических почек было мини-

мальным, псевдонекрозы и кальцификация терминальных ворсин встречались в двух случаях.

О более тяжелом проявлении хронической плацентарной недостаточности у беременных, не получивших коррекцию врожденных аномалий развития гениталий и сопутствующей гинекологической патологии, свидетельствует более высокий ( $0,19 \pm 0,06$ ) плодово-плацентарный коэффициент по сравнению с беременными без аномалии развития гениталий ( $0,14 \pm 0,02$ ). В сравнительном аспекте величины плодово-плацентарного коэффициента в выделенных нами подгруппах и формы врожденной аномалии развития матки различий не выявлено.

Таким образом, при клинико-функциональном исследовании беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища первичная плацентарная недостаточность диагностирована в 42,5% случаев, чаще при внутриматочной перегородке и двурогой матке. Хроническая плацентарная недостаточность диагностирована у 77,3% беременных, получивших коррекцию врожденных аномалий развития матки, и у 86% – не получивших. Причины плацентарной недостаточности многофакторны, в том числе: нарушение плацентации и морфофункциональные особенности миометрия.

У 49,1% беременных с корригированными аномалиями развития гениталий роды произошли через естественные родовые пути. Операцией кесарева сечения родоразрешены 50,9% беременных.

В подгруппе беременных с хирургической коррекцией (1,а) родоразрешены через естественные родовые пути 5 первородящих, все с удвоением тела матки, шейки и влагалища. Объем хирургической коррекции в подростковом возрасте: рассечение стенки влагалища ( $n=5$ ) и резекция поликистозных яичников ( $n=1$ ). Головное предлежание плода было в 4, тазовое – в одном случае. У роженицы с тазовым предлежанием применялось пособие по Цовьянову, масса плода 2760 г.

У беременных с врожденными аномалиями развития матки и получивших только медикаментозную терапию в подростковом и в раннем репродук-

тивном возрасте (подгруппа 1,б), через естественные родовые пути родоразрешены 20, в том числе: с двурогой маткой, седловидной (n=17) и неполной (n=2) формами, внутриматочной перегородкой, неполной формой (n=1). Повторнородящих в этой подгруппе было 10, первобеременных и повторнобеременных, но первородящих – по 5 соответственно. Головное предлежание плода отмечалось у 19, тазовое – в одном случае, у беременной с внутриматочной перегородкой.

У беременных, не получивших коррекции врожденных аномалий развития матки (подгруппа 1,в), роды через естественные родовые пути произошли в 53,8% случаев при следующих формах аномалий: двурогая матка, седловидная форма (n=20), внутриматочная перегородка, неполная форма (n=5) и однорогая матка с рудиментарным функционирующим рогом (n=3). Первобеременных было 18.

Осложнения в родах у рожениц с врожденными аномалиями развития гениталий возникли в 84,6% случаев. В структуре осложнений: преждевременное отхождение околоплодных вод – у 50%, аномалии сократительной деятельности матки – у 23,1% рожениц. Первичная слабость родовой деятельности диагностирована: при двурогой матке неполной (n=2) и седловидной (n=1) формах – (подгруппа 1,б), при внутриматочной перегородке, неполной форме (n=5) и удвоении тела матки, шейки и влагалища (n=2) – (подгруппа 1,в). При мониторинге родовой деятельности регистрировались редкие, недостаточные по силе и продолжительности схватки. Во время паузы тонус матки приходил к исходному. Лечение слабости родовой деятельности проводилось с применением простагландинов. Во всех случаях роды закончились через естественные родовые пути. Дискоординация родовой деятельности диагностирована у рожениц с двурогой маткой, седловидной формой (n=2) и удвоением тела матки, шейки и влагалища (n=1). Роженицам выполнены эпидуральная анальгезия, введение  $\beta$ -адреномиметиков. Лечение оказалось неэффективным, родоразрешены операцией кесарева сечения.

Кровотечение в последовом и в раннем послеродовом периодах отмечалось на 11,5% чаще в подгруппе 1,в, у рожениц с двурогой маткой (под-

группа 1,б) и внутриматочной перегородкой (подгруппа 1,в), у которых роды осложнились первичной слабостью родовой деятельности.

Нарушение механизма отделения плаценты диагностировано у беременных с двурогой маткой (n=2) и однорогой маткой (n=1), что явилось показанием к операции ручного отделения плаценты и выделения последа (подгруппа 1,в).

Показанием к операции кесарева сечения у беременных с однорогой маткой (подгруппа 1,а) был рубец на матке после удаления рудиментарного рога (n=15) и сочетание с тазовым предлежанием плода (n=8). В 1,б подгруппе 47,5% беременных родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с наличием рубца на матке после предшествующего кесарева сечения, тазовым предлежанием плода (n=2), дискоординацией родовой деятельности (n=2). Показания к операции кесарева сечения в подгруппе 1,в: тазовое предлежание плода у беременных с однорогой маткой (n=3), внутриматочной перегородкой и удвоением тела матки, шейки и влагалища – по 2 случая; предлежание плаценты при удвоении тела матки, шейки и влагалища (n=4), внутриматочной перегородке (n=1).

При недоношенной беременности в 34-35 недель операцией кесарева сечения экстренно родоразрешены 8,4% пациенток в связи с предлежанием плаценты, кровотечением (n=8) и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (n=1).

Таким образом, через естественные родовые пути родоразрешена каждая вторая беременная с врожденной аномалией развития матки и влагалища. Осложнения в родах – слабость и дискоординация родовой деятельности, преждевременное отхождение околоплодных вод, нарушение механизма отделения плаценты в последовом периоде – чаще наблюдались у рожениц с двурогой маткой и внутриматочной перегородкой. Как отмечалось, основные показания к операции кесарева сечения: рубец на матке после удаления рудиментарного рога и предыдущего кесарева сечения, предлежание плаценты и тазовое предлежание плода.

У матерей с врожденными аномалиями развития матки и влагалища родились 104 живых новорожденных, из них 8,6% недоношенных. Антенатальная гибель плода произошла в двух случаях у беременных с однорогой маткой и внутриматочной перегородкой (подгруппа 1,в). Причина – хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсированная форма в связи с нарушением плацентации и внутриутробным инфицированием. Пациентки не получили прегравидарную подготовку и посещали женскую консультацию во время беременности нерегулярно.

Соотношение девочек и мальчиков в 1-й группе 54,8% и 45,2%, во 2-й – 56,7% и 43,3% соответственно. В 1-й группе 84,6% новорожденных родились с оценкой по шкале Apgar 8-10 баллов, в асфиксии средней степени – 13,5%. Рождение детей в асфиксии отмечалось у матерей с двурогой маткой и внутриматочной перегородкой, получивших медикаментозную терапию в подростковом и репродуктивном возрасте (подгруппа 1,б) и не получивших коррекцию (подгруппа 1,в). На 5-й минуте оценка по шкале Apgar достоверно выше, что свидетельствует об удовлетворительной адаптации новорожденных и эффективности реанимационных мероприятий у детей, родившихся в асфиксии.

Средняя масса тела новорожденных у матерей с врожденными аномалиями развития гениталий 3325,2 г, с нормальным анатомическим строением матки – 3445,8 г. С гипотрофией родилось 9,6% новорожденных, чаще у матерей с внутриматочной перегородкой и однорогой маткой, не получивших коррекцию.

Заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде, родившихся у матерей с врожденными аномалиями развития гениталий, составила 783 на 1000 родившихся живыми. В структуре заболеваний преобладала гипоксически-ишемическая энцефалопатия и инфекции, специфичные для перинатального периода; они вдвое реже диагностированы у новорожденных, родившихся у матерей с коррекцией врожденной аномалии развития гениталий в подростковом возрасте и реабилитацией в репродуктивном возрасте.

У 21 (20,2%) новорожденных, родившихся у матерей с врожденными аномалиями развития гениталий, диагностированы врожденные пороки развития, чаще – у девочек (31,5% к числу девочек) по сравнению с мальчиками (6,3% к числу мальчиков). В структуре преобладали врожденные пороки сердца (открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки). Эти новорожденные родились у матерей с двурогой маткой, седловидная форма, и однорогой маткой с добавочным рудиментарным рогом. Агенезия почки выявлена у одной новорожденной девочки, родившейся у матери с однорогой маткой (подгруппа 1,в). У двух девочек выявлено сочетание дисплазии тазобедренных суставов и дефекта межпредсердной перегородки (подгруппа 1,в). В одном случае у мальчика, родившегося у матери с удвоением тела матки, шейки и влагалища, выявлена агенезия мозолистого тела и внутренняя гидроцефалия. У трех девочек (5,2%), родившихся у матерей с однорогой (n=2) и двурогой маткой, неполная форма (n=1), выявлена седловидная форма матки.

В структуре врожденных пороков развития у новорожденных и плодов при прерывании беременности в связи с установленными антенатально пороками развития первое место занимают пороки мочеполовой системы (18%), второе – ЦНС (16,7%), третье – сердечно-сосудистой и костно-мышечной системы (по 11,2%). Некоторые авторы не наблюдали пороки развития у новорожденных, родившихся у матерей после хирургической коррекции ВАР матки.

Таким образом, заболеваемость в раннем неонатальном периоде, врожденные пороки развития у новорожденных, родившихся у матерей без хирургической и/или медикаментозной коррекции врожденных аномалий развития гениталий и прегравидарной подготовки, выявлены вдвое чаще, чем у новорожденных от матерей с коррекцией аномалий развития и реабилитацией в подростковом возрасте и на этапе планирования беременности.

### **Глава 3. Содержание плацентарных гормонов и протеинов у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища**

В связи с высокой частотой осложнений беременности при врожденных аномалиях развития матки и влагалища и особенностями плацентации при этой патологии (1-я группа) мы изучили эндокринную функцию трофобласта в сравнительном аспекте с таковой у беременных с нормальным анатомическим строением гениталий (2-я группа).

Уровень  $\beta$ -субъединицы ХГ в 9-11 недель в сыворотке крови беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища – 87,6 мМЕ/л, что в 1,2 раза ниже, чем у беременных без аномалии развития. В сравнительном аспекте между выделенными нами подгруппами выявлено, что у беременных без хирургической коррекции  $\beta$ -субъединицы ХГ ниже, чем у беременных, получивших хирургическую коррекцию и медикаментозную терапию. Содержание  $\beta$ -ХГ ниже нормальных значений ( $\leq 0,5$  МоМ) у 9,4% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий, причем чаще (11,5%) в подгруппе без коррекции. У трех (2,8%) беременных с двуугой маткой (подгруппа 1,б) уровень  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови выше средних значений для данного гестационного срока, у 10 (9,4%) – ниже средних значений. В сравнительном аспекте по подгруппам и форме врожденной аномалии развития гениталий более низкий уровень  $\beta$ -ХГ у беременных с однорогой маткой после хирургической коррекции (n=2), с двуугой маткой, получивших медикаментозное лечение в пубертатном и в раннем репродуктивном периодах (n=3), и с внутриматочной перегородкой без коррекции (n=5). В клиническом течении беременности в первом триместре у этих пациенток была угроза прерывания и в каждом втором случае – ранний токсикоз. Снижение эндокринной функции синцитиотрофобласта на ранних сроках беременности позволило нам оценить снижение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови в качестве маркера первичной плацентарной недостаточности.

Роль прогестерона в развитии беременности многофункциональна. Он обеспечивает иммунологическую толерантность организма матери к разви-

вающемся эмбриону, трансформирует эндометрий в децидуальную ткань и подготавливает к имплантации эмбриона [С.Н. Давыдов, В.М. Орлов, 1992; Т.Н. Коноплева, 2005]. Под влиянием прогестерона на мембраны клеток миометрия тормозится синтез рецепторов к окситоцину, что затрудняет его сокращение. Электрофизиологические и морфологические исследования показали, что в период беременности миоциты обладают меньшим количеством межклеточных контактов, что нарушает передачу между клетками электрического возбуждения [В.В. Ковалев и соавт., 2010].

При трехкратном исследовании прогестерона в сыворотке крови (по триместрам) в комплексной оценке функции трофобласта у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища нами получены следующие результаты. Средний уровень прогестерона в сыворотке крови в 6-12 недель составил 78,3 нмоль/л (в пределах нормы). У беременных контрольной группы уровень прогестерона 102,8 нмоль/л (в пределах нормы). Наиболее низкий уровень прогестерона у беременных, не получивших коррекцию врожденных аномалий развития матки и влагалища. Одной из возможных причин снижения синтеза прогестерона у этих пациенток является высокая частота (84,2%) гинекологических заболеваний (сальпингоофорит, ретенционные кисты яичников, бесплодие) и как следствие – гипофункция желтого тела беременности.

В 21-24 недели уровень прогестерона в сыворотке крови у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий увеличился в 1,3 раза (среднее значение 103,5 нмоль/л) по сравнению с уровнем в 6-12 недель, но оставался ниже, чем у беременных контрольной группы. Наиболее низкий уровень прогестерона – у беременных без коррекции врожденных аномалий развития гениталий. У беременных, получивших коррекцию, уровень прогестерона не отличался от такового в контроле. Следовательно, комплексная терапия первичной плацентарной недостаточности была эффективна и риск развития хронической плацентарной недостаточности у этих беременных снижался.

Содержание ХГ в сыворотке крови беременных с врожденными аномалиями развития гениталий – 9735 МЕ/мл, в группе контроля вдвое выше (18450 МЕ/мл). Наиболее высокие показатели ХГ у пациенток с хирургической коррекцией и планирующих беременность.

У 8 (7,5%) беременных с врожденными аномалиями развития гениталий содержание ХГ в сыворотке крови выше нормативного диапазона, в том числе: с внутриматочной перегородкой, неполной формой и однорогой маткой (подгруппа 1,а); с двурогой маткой, седловидной и неполной формами (подгруппа 1,б); с двурогой маткой, седловидной формой и внутриматочной перегородкой, неполной формой (подгруппа 1,в). У пациенток с повышенным содержанием ХГ беременность осложнилась ранним токсикозом, во второй половине – гестозом и хронической плацентарной недостаточностью. Снижение содержания ХГ ( $\leq 0,5$  МоМ) выявлено у 14 (13,2%) беременных, в том числе: с однорогой маткой (подгруппа 1,а), удвоением тела матки, шейки и влагалища (подгруппа 1,б), с внутриматочной перегородкой, неполной формой и двурогой маткой, неполной формой (подгруппа 1,б); с однорогой маткой (подгруппа 1,в). Обращает внимание, что у 5 беременных с внутриматочной перегородкой (подгруппа 1,в) выявлены самые низкие показатели ХГ.

Увеличение содержания ХГ в сыворотке крови беременных во втором триместре зачастую сочетается с высоким риском развития гестоза и задержки роста плода [Е.Л. Ватлер, 2005]. Небольшое увеличение уровня ХГ в сыворотке крови можно объяснить наличием плодов женского пола. Этот феномен описан В.С. Барановым, но пока не имеет научного объяснения. Содержание ХГ в крови курящих беременных на 23% ниже, чем некурящих [Е.В. Юдина, 2002]. В нашем исследовании подобное прослеживалось в 7 случаях у беременных с этой вредной привычкой.

Существенная роль отводится ХГ в регуляции стероидогенеза в желтом теле и в плаценте, где он стимулирует синтез прогестерона. По некоторым данным, ХГ тормозит сократительную активность матки [Н.П. Шабалов, 2002]. Снижение его уровня в крови – одна из причин угрозы прерывания беременности и нарушения маточно-плацентарного кровотока.

Уровень эстриола в сыворотке крови исследован нами как один из диагностических критериев ранних признаков хронической плацентарной недостаточности при мониторинге состояния плода. У беременных с врожденными аномалиями развития гениталий в 22-24 недели уровень эстриола ниже ( $4,67 \pm 0,39$  нг/мл) по сравнению с контрольными значениями ( $5,75 \pm 0,41$  нг/мл), особенно у беременных без коррекции врожденных аномалий развития гениталий ( $3,49 \pm 0,27$  нг/мл). Снижение уровня эстриола у 8 беременных с удвоением тела матки, шейки и влагалища (подгруппа 1,а), внутриматочной перегородкой (подгруппа 1,б) – по одному случаю; в подгруппе 1,в с внутриматочной перегородкой (n=3), двуругой маткой (n=2), удвоением тела матки, шейки и влагалища (n=1). Комплексная оценка состояния плода (клинические данные, уровень гормонов, эхографические признаки плацентарной недостаточности) является основанием для диагностики нарушений развития плода и проведения терапии.

В 32-36 недель уровень эстриола в сыворотке крови беременных увеличился, но у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий он нарастал медленнее, чем в контроле, в основном за счет беременных, не получивших коррекцию, и чаще – с внутриматочной перегородкой.

Содержание РАРР-А и АФП в сыворотке крови беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища использовано в качестве биохимических маркеров аномалий развития плода, которые в основной группе в раннем неонатальном периоде диагностированы у 23,1% новорожденных, и дополнительного метода оценки белковообразовательной функции плаценты, как одного из признаков плацентарной недостаточности. Полученные данные оценивались на основании достоверных различий с аналогичными данными у беременных с нормальным анатомическим строением гениталий.

Содержание РАРР-А у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий – 42,3 МЕ/л, что ниже контрольных значений, особенно при скорректированных аномалиях (рис. 13). Во всех случаях хромосомная патология не выявлена.

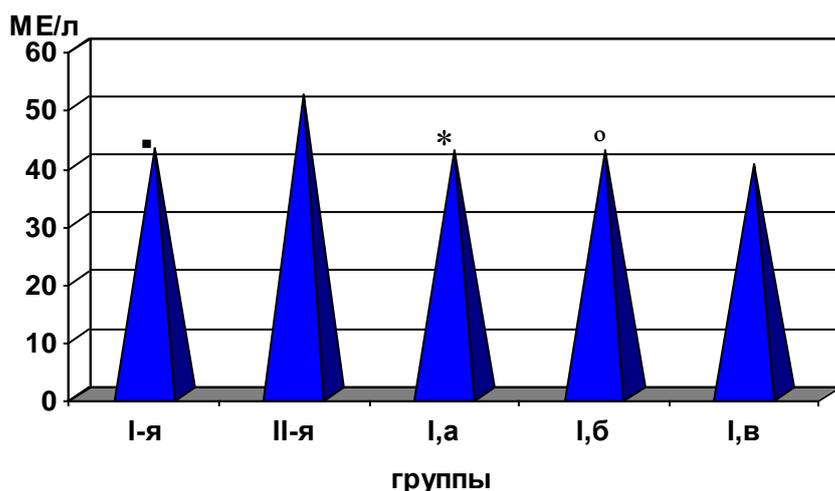


Рис. 13. Содержание PAPP-A (в ME/л) в сыворотке крови беременных.

Примечание. ■ – коэффициент достоверности между группами;

\* – подгруппами 1,а и 1,в; ° – 1,б и 1,в;  $p < 0,05$ .

Нижняя граница PAPP-A относительно нормальных значений для данного срока гестации выявлена по одному случаю у беременных с однорогой маткой и внутриматочной перегородкой (подгруппы 1,а и 1,в) и в двух – с двурогой маткой, неполной формой (подгруппа 1,б).

Особенностью клинического течения беременности во всех случаях явилось развитие хронической плацентарной недостаточности, ранние признаки которой были диагностированы в 22-24 недели.

АФП в крови беременных женщин имеет плодовое происхождение. Изменение его концентрации в материнском кровотоке мы рассматриваем как результат нарушения проницаемости плацентарного барьера, увеличения площади поверхности ворсин, что характерно для нарушения плацентации и осложнений беременности. На содержание АФП в крови беременных влияет хроническая интоксикация, гинекологические и экстрагенитальные заболевания [Р.К. Heinonen, 2004]. Имеются данные о более высокой концентрации АФП у беременных с лейомиомой матки [Е.В. Юдина, Е.В. Сытченко, 2002]. Средние значения АФП в сыворотке крови курящих беременных женщин выше, чем у не имеющих этой привычки.

Содержание АФП в сыворотке крови беременных с врожденными аномалиями развития гениталий 54,8 нг/мл и не отличалось от контрольных значений. В подгруппах различия не выявлены (рис. 14).

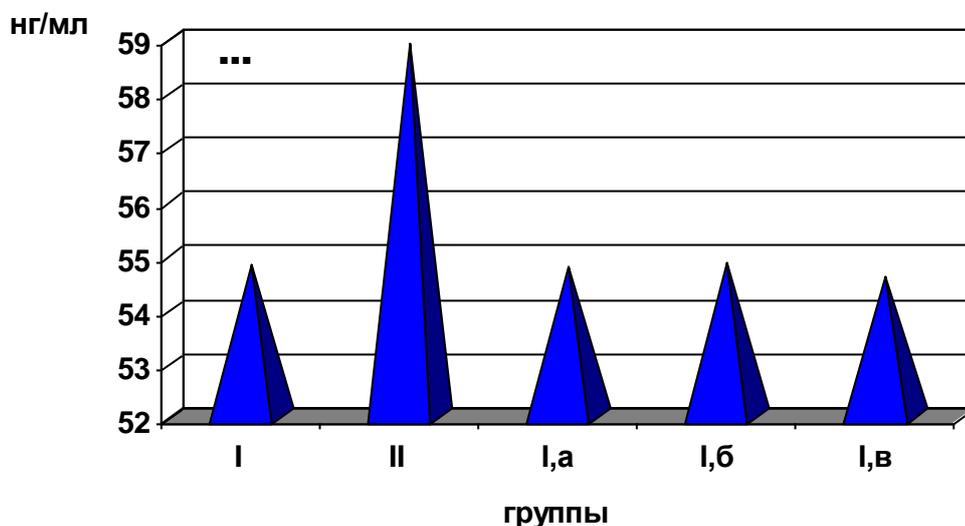


Рис.14. Содержание АФП (нг/мл) в сыворотке крови беременных.

Примечание: \*\*\* – 0,001; коэффициент достоверности между группами.

У 10 (9,4%) беременных с врожденными аномалиями развития гениталий содержание АФП было за пределами нормативного диапазона для данного срока гестации. Снижение АФП ( $\leq 0,5$  МоМ) выявлено у 6 беременных: в подгруппах 1,б и 1,в с двурогой маткой, седловидной формой – по два случая, с однорогой маткой и удвоением тела матки, шейки и влагалища – по одному случаю. Содержание АФП выше нормативного диапазона ( $\geq 2,0$  МоМ) установлено у 5 беременных: с однорогой маткой и удвоением тела матки, шейки и влагалища – по одному случаю (подгруппа 1,а), в двух – с двурогой маткой, седловидной формой, в одном – с однорогой маткой и рудиментарным рогом (подгруппа 1,в).

Хорионбиопсия выполнена у 5 беременных по результатам биохимического и ультразвукового в первом триместре скринингов: с однорогой маткой (подгруппа 1,а), с внутриматочной перегородкой, неполной формой (подгруппа 1,в), у которых отмечалось снижение содержания прогестерона,  $\beta$ -ХГ и нижняя граница РАРР-А. У трех беременных с двурогой маткой, неполной

формой (подгруппа 1,б) выявлено более высокое содержание  $\beta$ -ХГ и нижняя граница PAPP-A относительно контрольных значений. По результатам ультразвуковой эхографии у этих беременных диагностировано предлежание хориона и деформация плодного яйца.

Таким образом, у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища более низкое содержание  $\beta$ -субъединицы ХГ в сыворотке крови в первом триместре в комплексе с угрозой прерывания – признак первичной плацентарной недостаточности, которая диагностирована в 42,5% случаев. Содержание эстриола и прогестерона в динамике увеличивается, но остается ниже контрольных значений, особенно у беременных без хирургической и/или медикаментозной коррекции. Однонаправленное увеличение  $\beta$ -ХГ и снижение PAPP-A составляет риск хромосомных аномалий у плода. В наших исследованиях ложно-положительный результат теста в первом триместре составил 4,6%.

#### Глава 4. Эхографические признаки плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки влагалища\*

Ультразвуковая эхография проведена у 106 беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища (1-я группа) и у 30 с нормальной анатомией гениталий (2-я группа, контрольная) трехкратно – в 6-12, в 21-24 и в 32-34 недели. В 6-12 недель оценивали рост плодного яйца, жизнедеятельность эмбриона по сердечной деятельности и двигательной активности, экстраэмбриональные структуры, наличие эхомаркеров хромосомной патологии и признаков угрозы прерывания беременности. Эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности визуализировались у 38,9% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий, чаще – 46,2% – при некорригированных аномалиях (табл. 9).

Таблица 9

##### Ультразвуковая плацентография у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища в 6-12 недель

Группа	Эхографический признак						Всего	
	Предлежание хориона		Деформация плодного яйца		Ретрохориальная гематома			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=106)	32	30,2 $p_1 < 0,001$	5	4,7	6	5,7 $p_1 < 0,05$	43	38,9 $p_1 < 0,001$
Подгруппа: 1,а (n=22)	6	27,3 $p_2 < 0,05$	1	4,5	1	4,5 $p_2 < 0,01$	8	36,4 $p_2 < 0,01$
1,б (n=32)	9	28,1 $p_3 < 0,05$	1	3,1 $p_3 < 0,05$	1	3,1 $p_3 < 0,01$	11	34,4 $p_3 < 0,01$
1,в (n=52)	17	32,7	3	5,8	4	7,7	24	46,2
2-я (n=30)	2	6,6	-	-	1	3,3	3	10,0

Примечание.  $p_1$  – достоверность различия между группами 1 и 2;  $p_2$  – подгруппами 1,а и 1,в;  $p_3$  – 1,б и 1,в.

Предлежание хориона, как косвенный признак плацентарной недостаточности, выявлено у 30,2% беременных. При корригированных аномалиях развития (подгруппа 1,а) оно отмечалось в каждом третьем случае, некорригированных – в 1,3 раза чаще. В сравнительном аспекте частоты эхографических признаков плацентарной недостаточности в зависимости от формы

\* Главы 4, 5 написаны совместно с канд. мед. наук Ю.В. Григорьевой.

врожденной аномалии развития матки и влагалища получены следующие результаты. Предлежание хориона встречалось чаще при удвоении тела матки, шейки и влагалища (n=10) и внутриматочной перегородке (n=8). Деформация плодного яйца визуализировалась в 4,7% при внутриматочной перегородке, двурогой матке, неполной форме (подгруппа 1,в). Ретрохориальная гематома небольших размеров визуализировалась в 5,6% – чаще при внутриматочной перегородке, неполной форме, однорогой матке с хирургической коррекцией (подгруппа 1,а) и без коррекции (подгруппа 1,в).

Гипертонус миометрия визуализировался у 46,2% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий, с преобладанием (51,8%) при отсутствии коррекции.

Эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности проявлялись угрозой прерывания беременности, предлежанием хориона, что, возможно, обусловлено аномалией матки [Д.И. Эфендиева, 2007]. Внутриматочная перегородка в 70% является причиной самопроизвольного выкидыша в первой половине беременности. Прерывание беременности при внутриматочной перегородке обусловлено неадекватным кровоснабжением перегородки, преобладанием в ней соединительной ткани и отторжением эмбриона при имплантации в этой области [Ф.М. Абдурахманов, А.П. Кирющенко, 1999].

У 48,1% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий в 21-24 недели выявлены эхографические признаки плацентарной недостаточности (рис. 15). В каждом втором случае (n=29) – при внутриматочной перегородке. Наиболее частым признаком плацентарной недостаточности было утолщение плаценты (n=15), гипоплазия встречалась реже (n=6). Сочетание двух признаков – изменение структуры плаценты и толщины – визуализировалось в 14,2% случаев. Предлежание плаценты сохранялось у 16,9% беременных, в том числе: при двурогой матке, неполная (n=3) и седловидная (n=2) формы (подгруппа 1,б), внутриматочной перегородке (n=5) и удвоении тела матки, шейки и влагалища (n=8) в подгруппе некорригированных аномалий.

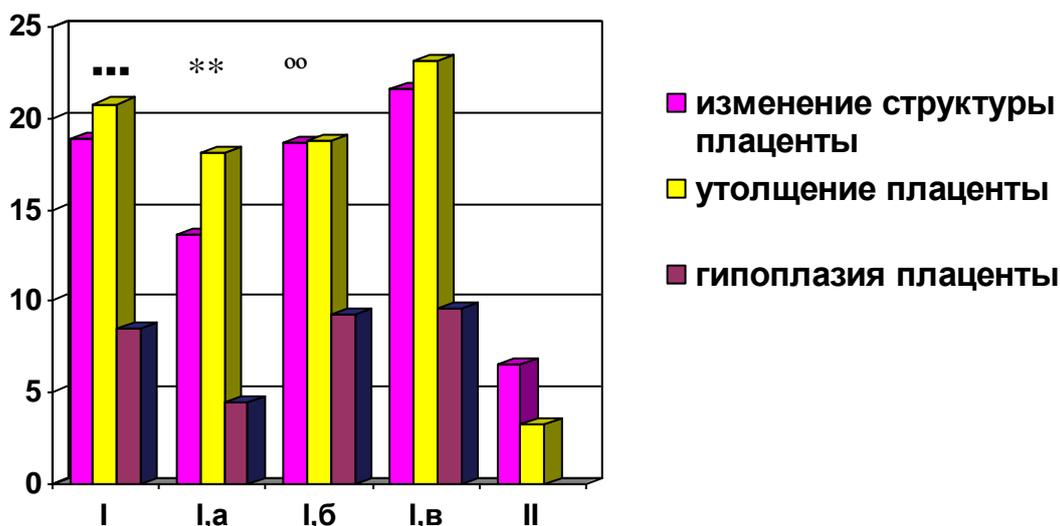


Рис. 15. Ультразвуковая плацентография (в %) у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища (1-я группа) и в контроле (2-я группа) в 21-24 недели.

Примечание. \*\*, ° –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ■ – достоверность различия между группами 1 и 2; \* – подгруппами 1,а и 1,в, ° – 1,б и 1,в.

У беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища количество эхографических признаков плацентарной недостаточности в 32-36 недель было вдвое больше (63,5%), чем во втором триместре. В подгруппе с хирургической коррекцией аномалий и планирующих беременность эти признаки встречались в 1,8 раза реже (рис. 16). Преобладающий признак плацентарной недостаточности – изменение структуры плаценты.

Нарушение функции амниальных оболочек в виде многоводия в 32-36 недель регистрировалось у 11,3% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий, в подгруппах различий не выявлено.

У 8,5% беременных при ультразвуковой фетометрии в 21-24 недели выявлена задержка роста плода. В 32-36 недель она отмечалась у 9,4% беременных, причем в 2,5 раза чаще у беременных с некорригированными аномалиями по сравнению с беременными, получившими коррекцию. Частота визуализации ультразвуковых маркеров плацентарной недостаточности в 32-36 недель преобладала у беременных с внутриматочной перегородкой, неполной формой и двурогой маткой, неполной формой.

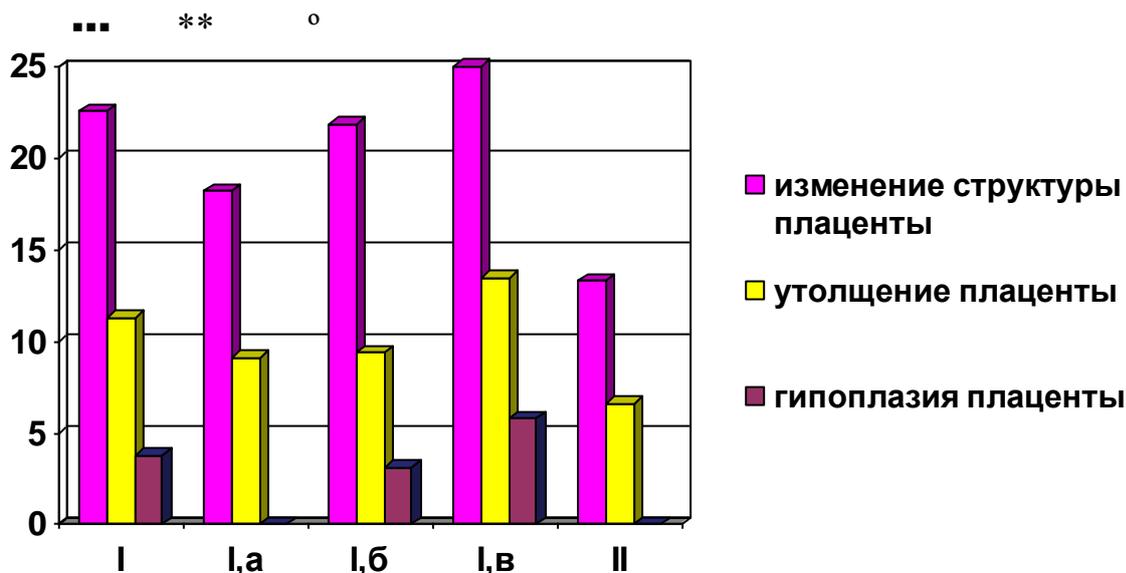


Рис.16. Ультразвуковая плацентография (в %) у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища в 32-36 недель.

Примечание. \*, ° –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ■ - достоверность различия между группами 1 и 2; \* – подгруппами 1,а и 1,в; ° – 1,б и 1,в.

Одной из причин задержки роста и гипоксии плода у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий большинство авторов считает анатомо-физиологическую неполноценность стенки матки. При пороках развития матки имеются аномалии сосудистой системы и иннервации, повышенная возбудимость миометрия, вследствие чего при беременности не создаются адекватные условия для nidации плодного яйца и имплантации, что является одной из причин нарушения развития эмбриона. Немаловажное значение имеет также сопутствующая гинекологическая патология [Ф.М. Абдурахманов, А.П. Кирющенко, 1999].

У 52,8% беременных с врожденными аномалиями развития гениталий эхографически визуализировалась II стадия зрелости плаценты, что соответствовало сроку гестации. Признаки преждевременного созревания плаценты отмечались у 27,4% беременных. Преждевременное созревание плаценты выявлено у беременных с хирургической коррекцией. В сравнительном аспекте исследуемых форм аномалии преобладали беременные с седловидной маткой и внутриматочной перегородкой. У беременных, не получивших кор-

рексию врожденной аномалии развития, преждевременное созревание плаценты визуализировалось в 15,4% случаев и в каждом пятом – запоздалое. Зрелая плацента в 32-36 недель отмечалась у 27,4% беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища – это в 2,6 раза чаще, чем в подгруппах с хирургической и медикаментозной коррекцией.

Возможными причинами преждевременного созревания плаценты при врожденных аномалиях развития матки и влагалища, нарушении гемодинамики в маточно-плацентарных сосудах являются угроза прерывания беременности и задержка роста плода. Дисфункция плаценты в связи с ее преждевременным созреванием свидетельствует о высоком риске перинатальных осложнений.

Таким образом, эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности визуализируются у 38,9% беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища, ранние признаки хронической плацентарной недостаточности в 21-24 недели у – 48,1%, они характеризуются утолщением плаценты и изменением ее структуры. В 32-36 недель плацентография у 62,3% беременных представлена изменением структуры в связи с преждевременным созреванием (в 20,4%) и старением (в 27,4%) плаценты, что чаще встречается при внутриматочной перегородке и двурогой матке у беременных, не получивших хирургическую и медикаментозную коррекцию в подростковом и в раннем репродуктивном возрасте.

## Глава 5. Гемодинамика в системе «мать – плацента – плод»

### у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища

Допплерографическое исследование кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины проведено двукратно у 106 беременных с ВАР матки и влагалища в 21-24 и в 32-36 недель. Чтобы оценить состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у беременных с врожденными аномалиями развития матки, доплерометрическое исследование проведено у 30 беременных контрольной группы. Цель исследования кровотока во втором триместре – ранняя диагностика вторичной плацентарной недостаточности и оценка роли маточно-плацентарной гемодинамики в состоянии эндокринной функции плаценты у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий.

В контрольной группе беременных численные значения СДО в правой и левой маточных артериях в 21-24 недели не различались и были в пределах нормы для этого срока гестации. Численные значения СДО в правой и в левой маточных артериях у беременных с врожденными аномалиями развития выше, чем в контроле (табл. 10).

Таблица 10

#### Численное значение СДО (у.е.) в маточных артериях у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища и с нормальным анатомическим строением

Группы	Численное значение систоло-диастолического отношения в маточных артериях			
	21-24 недели		32-36 недели	
	1	2	1	2
1-я, основная (n=106)	2,59±0,05 p<0,01	2,57±0,07 p<0,01	2,56±0,03 p<0,05	2,57±0,02 p<0,01
2-я, контрольная (n=30)	2,39±0,06	2,40±0,04	2,34±0,05	2,37±0,03

Примечание. 1 – правая, 2 – левая маточные артерии; p – достоверность различия между группами 1 и 2.

У беременных с однорогой маткой, удвоением тела матки, шейки и влагалища, двурогой маткой, седловидной формой значения СДО в правой и

в левой маточных артериях не различались. У беременных с внутриматочной перегородкой, неполной формой в 72,7% случаях беременность развивалась слева. Значение СДО в левой маточной артерии ниже по сравнению с правой. У беременных с двуругой маткой беременность чаще развивалась в левом роге, и СДО в левой маточной артерии оказалось ниже, чем в правой. У беременных с двуругой маткой седловидной формы и удвоением тела матки, шейки и влагалища численное значение СДО в маточных артериях в пределах нормы, но выше, чем в контроле. Наиболее высокое значение СДО – в маточных артериях у беременных с внутриматочной перегородкой, неполной формой и с двуругой маткой, неполной формой, что произошло за счет снижения диастолического компонента. Характерно, что при этих формах врожденных аномалий развития матки ранние признаки плацентарной недостаточности по показателям плацентарных гормонов и эхографических признаков диагностированы чаще, чем при других формах аномалий развития.

Численное значение индекса доплерометрии в 32-36 недель у беременных контрольной группы в маточных артериях остается стабильным и в пределах нормы (табл. 10). У беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища численные значения в маточных артериях в эти сроки беременности составили  $2,56 \pm 0,03$  у.е. и  $2,57 \pm 0,02$  у.е. Более высокая резистентность в сравнении с контролем – за счет снижения диастолической скорости кровотока.

При однорогой матке после хирургической коррекции и двуругой матке седловидной формы в третьем триместре систоло-диастолическое отношение кривой скорости кровотока в правой и в левой маточных артериях не различалось. Состояние гемодинамики в маточных артериях у беременных с внутриматочной перегородкой и с двуругой маткой, неполной формой имеет особенности. Систоло-диастолическое отношение в правой и в левой артериях матки имеет достоверные различия, что указывает на асимметрию кровотока. При анализе локализации плодного яйца в матке установлено, что у 72,7% беременных с внутриматочной перегородкой и у 66,7% с двуругой

маткой беременность развивалась в левой гемиполости. Сосудистое сопротивление в левой маточной артерии ниже (2,6 у.е), чем в правой (3,3 у.е.). Это различие прослеживалось во втором триместре беременности. В сравнительном аспекте численное значение систоло-диастолического отношения при изучаемых нами формах аномалии матки наиболее высокое у беременных с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой с неполными формами.

При внутриматочной перегородке, удвоении тела матки, шейки и влагалища беременность чаще наступает в левой матке. Кривая скорости кровотока в левой маточной артерии характеризуется более низким систоло-диастолическим индексом, чем в правой. Особенность гемодинамики в матке с развивающимся плодом происходит за счет перестройки на уровне спиральных артерий, начинающейся с ранних сроков гестации.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока у беременных с внутриматочной перегородкой можно объяснить неадекватным кровоснабжением перегородки и особенностями ее гистологического строения: утолщением мышечных пучков и скоплением рыхлой соединительной ткани с увеличенным количеством клеточных элементов. Среди клеточных элементов преобладают фибробласты и плазматические клетки, располагающиеся по ходу кровеносных сосудов и капилляров. Локализация плаценты в области внутриматочной перегородки у 60% обследованных нами беременных, снижение маточно-плацентарного кровообращения относятся к числу этиологических факторов первичной и формирующейся вторичной плацентарной недостаточности.

Плодово-плацентарная гемодинамика изучена по состоянию кровотока в артерии пуповины. У беременных с врожденными аномалиями развития гениталий и в контроле в динамике отмечается снижение численных значений систоло-диастолического отношения, что связано с развитием и васкуляризацией концевых ворсин плаценты. При общей закономерности маточно-плацентарного кровообращения в обеих группах у беременных с врожден-

ными аномалиями развития матки и влагалища сосудистое сопротивление в артерии пуповины выше по сравнению с контролем (табл. 11).

Таблица 11

**Численные значения систоло-диастолического отношения (у.е.) в артерии пуповины при врожденных аномалиях развития матки и влагалища и нормальном анатомическом строении**

Группы	Численное значение СДО	
	21-24 недели	32-36 недель
I-я, основная (n=106)	4,13±0,05 p<0,01	3,41±0,04 p<0,01
1 (n=15)	4,12±0,13 p <sub>1</sub> <0,05	3,24±0,14 p <sub>1</sub> <0,05
2 (n=22)	4,08±0,11 p <sub>2</sub> <0,05	3,21±0,18 p <sub>2</sub> <0,05
3 (n=19)	4,25±0,19	3,75±0,21
4 (n=10)	4,20±0,13	3,67±0,09 p <sub>3</sub> <0,05
5 (n=40)	4,09±0,08	3,19±0,21
II-я, контрольная (n=30)	4,01±0,04	2,71±0,07

*Примечание.* 1 – однорогая матка; 2 – удвоение тела матки, шейки и влагалища; 3 – внутриматочная перегородка, неполная форма; 4 – двуорогая матка, неполная форма; 5 – двуорогая матка, седловидная форма; p – достоверность различия между группами 1 и 2; p<sub>1</sub> – 1 и 3; p<sub>2</sub> – 2 и 3; p<sub>3</sub> – 4 и 5.

Наиболее высокие значения систоло-диастолического отношения в артерии пуповины при исследовании в динамике у беременных с внутриматочной перегородкой и двуорогой маткой, неполной формой. Более высокие показатели сосудистого сопротивления в артерии пуповины в 32-36 недель по сравнению с контролем в основном за счет снижения конечной диастолической скорости кровотока. Нарушение плодово-плацентарной гемодинамики у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий объясняется снижением васкуляризации концевых ворсин плаценты и повышением сосудистого сопротивления в ее плодовой части.

При оценке кровообращения в системе «мать – плацента – плод» у 35 (33%) пациенток отмечалась IA степень (нарушение маточно-плацентарного кровообращения), у 9 (8,5%) – IB степень (нарушение плодово-плацентарного кровотока) и у 5 (4,7%) – II степень (нарушение маточно-плацентарного и пло-

дово-плацентарного кровотока). Нарушение кровотока в системе «мать – плацента – плод» чаще (70%) у беременных с двурогой маткой и с внутриматочной перегородкой (68,4%) при неполных формах к числу беременных с этими формами аномалий. II степень нарушения кровообращения отмечалась у беременных с двурогой маткой, неполной формой и внутриматочной перегородкой.

Одним из показателей состояния гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» является плацентарный коэффициент, который в динамике беременности увеличивается. Однако у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища при исследовании в динамике он остался ниже, чем в контроле (табл. 12).

Таблица 12

**Значение плацентарного коэффициента у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища и нормальным анатомическим строением**

Группа	Плацентарный коэффициент			
	21-24 недели		32-36 недель	
	1	2	1	2
1-я, основная (n=106)	0,1486±0,001 p<0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,1444±0,003 p<0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,1665±0,006 p<0,05	0,1675±0,005 p<0,05
подгруппа: 1,а (n=22)	0,1502±0,017 p <sub>3</sub> <0,05	0,1512±0,008 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,05	0,1721±0,020 p <sub>1</sub> <0,05	0,1701±0,012 p <sub>1</sub> <0,05
1,б (n=32)	0,1491±0,012 p <sub>3</sub> <0,05	0,1420±0,002 p <sub>4</sub> <0,05	0,1785±0,011 p <sub>2</sub> <0,05	0,1746±0,002 p <sub>2</sub> <0,05
1,в (n=52)	0,1467±0,002	0,1302±0,011 p <sub>4</sub> <0,05	0,1589±0,007	0,1578±0,017
2-я, контрольная (n=30)	0,1605±0,008 p <sub>3</sub> <0,05	0,1612±0,004 p <sub>4</sub> <0,05	0,1892±0,004	0,1876±0,021

Примечание. 1 – правая, 2 – левая маточные артерии; p – достоверность различий между 1 и 2 группами; p<sub>1</sub> – 1,а и 1,в; p<sub>2</sub> – 1,б и 1,в-подгруппами; p<sub>3</sub> – правыми, p<sub>4</sub> – левыми маточными артериями в 21-24 и в 32-36 недель беременности.

Наиболее низкое значение плацентарного коэффициента у беременных, не получивших коррекцию врожденной аномалии развития гениталий и прегравидарную подготовку (подгруппа 1,в). Значение плацентарного коэффициента с учетом систоло-диастолического отношения в правой и в левой ма-

точных артериях в 21-24 недели при изучаемых формах аномалий развития гениталий достоверно не отличалось. Это можно объяснить начальным и компенсированным нарушением кровообращения в системе «мать – плацента – плод». В 32-36 недель у беременных с внутриматочной перегородкой значение плацентарного коэффициента более высокое, с учетом значения СДО в левой маточной артерии (0,17) и развития плода в левой гемиполости.

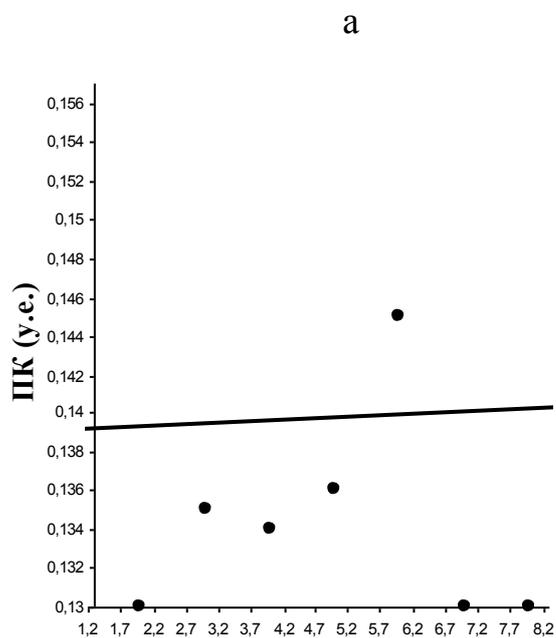
Для оценки состояния функционального фетоплацентарного комплекса изучена корреляционная взаимосвязь между уровнем эстриола и величиной плацентарного коэффициента. В 22-24 недели (рис. 17) у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий отмечалась прямая средняя мера зависимости ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ), в контроле она сильнее ( $r=0,94$ ;  $p<0,001$ ). В 32-36 недель прямая мера зависимости между этими показателями в группах сохранялась, но разница была менее значима ( $r=0,88$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,95$ ;  $p<0,001$  соответственно).

Таким образом, при врожденных аномалиях развития матки и влагалища кривая скорости кровотока в маточных артериях в динамике беременности характеризуется снижением резистентности, но остается выше по сравнению с контрольными значениями, что является одним из основных ранних диагностических признаков вторичной плацентарной недостаточности в 21-24 недели и хронической – в 32-36 недель. Более высокая резистентность маточных артерий у беременных с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой, неполной формой, не получивших хирургическую и медикаментозную (по показаниям) коррекцию в подростковом и в раннем репродуктивном возрасте. При симметричных формах врожденных аномалий развития матки и влагалища резистентность в маточных артериях ниже на стороне гемиполости с развивающимся плодом.

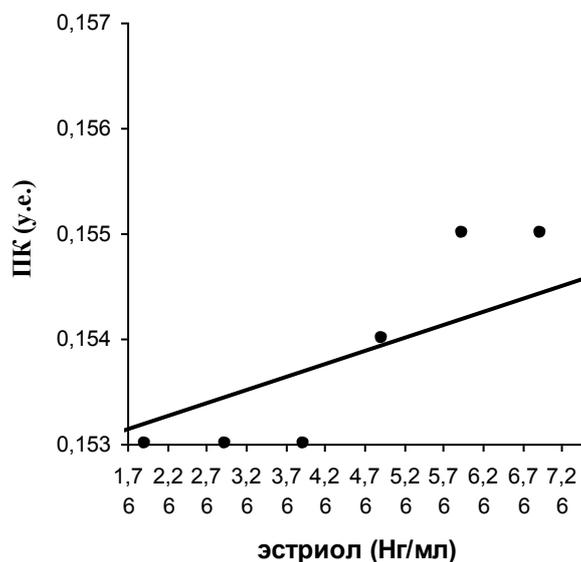
Прямая средняя мера зависимости между величиной плацентарного коэффициента и содержанием эстриола в сыворотке крови беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища в 22-24 недели слабее, чем в контроле, в 32-36 недель – возрастает и не отличается от контрольных значений, что свидетельствует об эффективности диагностических и лечебных

мероприятий плацентарной недостаточности и удовлетворительном состоянии плода.

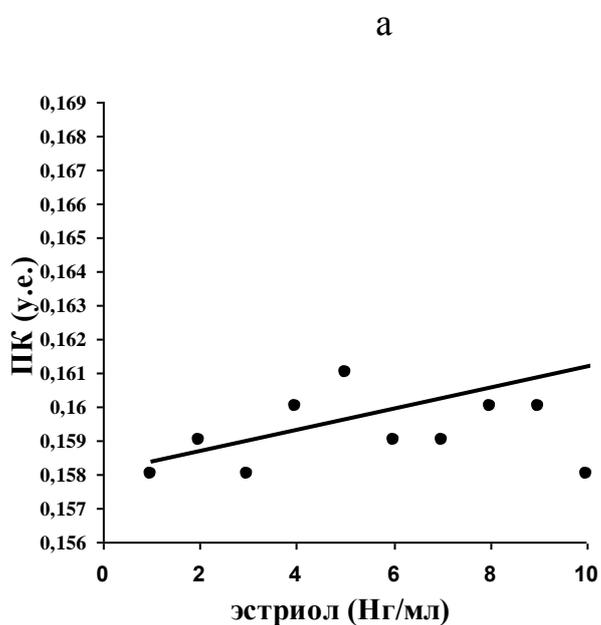
А



б



Б



б

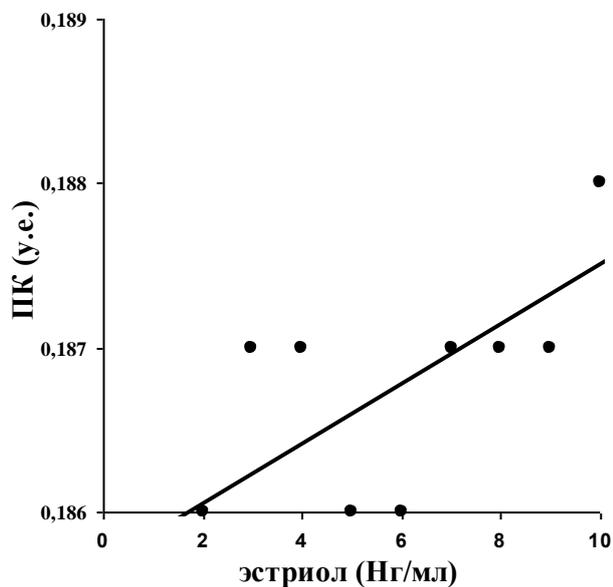


Рис.17. Корреляционная мера зависимости между содержанием эстриола и плацентарным коэффициентом у беременных в 32-36 недель с врожденными аномалиями развития (а) и нормальным анатомическим строением матки и влагалища (б) в 22-24 недели (А) и в 32-36 недель (Б).

## **Глава 6. Профилактика и диагностика плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища**

На основании комплексного подхода к исследованию проблемы плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища, который заключается в изучении анамнеза, проведении клинических, лабораторных, функциональных и морфофункциональных исследований, мы разработали программу профилактики плацентарной недостаточности. Она состоит в прогнозировании, диагностике первичной и хронической плацентарной недостаточности на ранней стадии развития. Установлена значимость хирургической и/или медикаментозной коррекции аномалии, устранения сопутствующей гинекологической патологии в подростковом возрасте в профилактике плацентарной недостаточности во время беременности у женщин, достигших репродуктивного возраста.

### *Факторы риска развития плацентарной недостаточности:*

- отягощенная наследственность по линии матери и отца (гипертоническая болезнь, онкопатология, сахарный диабет, врожденные пороки развития сердца, почек, матки и влагалища);
- непланируемая беременность, отсутствие прегравидарной подготовки;
- осложненный репродуктивный анамнез (самопроизвольный и несостоявшийся выкидыш, аборт, преждевременные роды);
- хронический пиелонефрит на фоне пороков развития мочевой системы, обострение пиелонефрита во время беременности;
- сопутствующие гинекологические заболевания (эндометриоз, нарушение менструальной функции, воспалительный процесс в придатках матки, бесплодие);
- отсутствие коррекции врожденных аномалий развития матки и влагалища – хирургической и/или медикаментозной (по показаниям);
- устранение сопутствующей гинекологической патологии в подростковом и в репродуктивном возрасте с последующей реабилитацией.

*Диагностические критерии первичной плацентарной недостаточности:*

- угрожающий или начавшийся аборт в первом триместре;
- ранний токсикоз;
- снижение содержания  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями для данного срока гестации;
- снижение содержания прогестерона в сыворотке крови;
- снижение содержания плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, до 0,5 МоМ (маркер хромосомной патологии и самопроизвольного аборта);
- ультразвуковые эхографические маркеры (предлежание хориона, деформация плодного яйца, ретрохориальная гематома небольших размеров, маркеры хромосомной патологии).

Женщины с врожденными аномалиями развития матки и влагалища, беременность у которых сопровождалась первичной плацентарной недостаточностью в первом триместре, формируют группу повышенного риска по развитию вторичной плацентарной недостаточности, что требует проведения лечения после исключения хромосомных аномалий у плода (по показаниям), прогнозирования развития вторичной плацентарной недостаточности в 18-20 недель и ранней диагностики в 22-24 недели.

*Ранние диагностические критерии вторичной плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища (22-24 недели):*

- угрожающий выкидыш (22%);
- содержание эстриола в сыворотке крови в пределах 4,3-5,2нг/мл;
- содержание прогестерона в сыворотке крови в пределах 102,2-105,3нмоль/л;
- изменение структуры, утолщение и гипоплазия плаценты (62,3%);
- преждевременное (27,4%) и запоздалое созревание (20,5%) плаценты;

– численное значение систоло-диастолического отношения в маточных артериях 2,5 у.е. и выше;

– численное значение систоло-диастолического отношения в артерии пуповины 4,1 и выше;

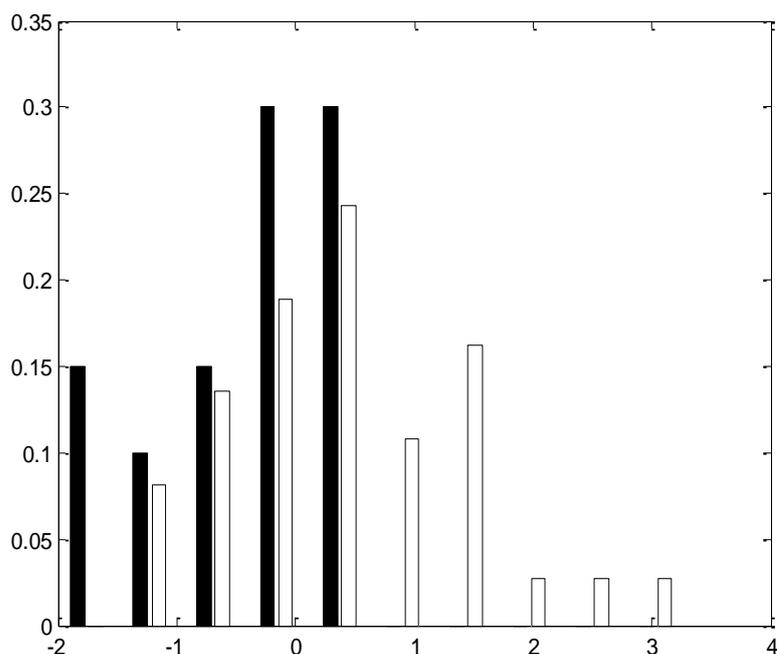
– плацентарный коэффициент в пределах 0,13-0,14.

С целью профилактики плацентарной недостаточности мы разработали дискриминантное уравнение. В качестве прогностических критериев использовали содержание прогестерона (П), хорионического гонадотропина (ХГ), неконъюгированного эстриола (нЕз) в сыворотке крови беременных.

УРАВНЕНИЕ:

$$F = 1.6423 + 0.235282 * nE3 + 2.8618e-005 * XГ + 0.00594929 * П,$$

где  $F$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 0.



*Рис. 18.* Результат работы дискриминантной функции при прогнозировании развития плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища.

Высокий риск развития плацентарной недостаточности диагностируется при  $F$ , превышающем граничное значение, с вероятностью правильной диагностики в 98,7%. Ошибка дискриминантной функции составила 35%, одна-

ко согласно рис. 7, если ввести зону нечувствительности, то ошибку диагностики можно уменьшить.

Приводим пример применения разработанного способа профилактики плацентарной недостаточности в клинической практике.

*Беременная К., 32 лет поступила в дневной стационар 10.04.2009 г. с жалобами на нерегулярные боли внизу живота. Родилась в срок от первой беременности, протекающей на фоне обострения хронического пиелонефрита. Наследственный анамнез по линии матери отягощен сахарным диабетом, II тип, гипертонической болезнью. Из экстрагенитальных заболеваний отмечает врожденный порок сердца – открытое овальное окно, хронический пиелонефрит, обострения во время беременности не было. Менархе с 13 лет, установились сразу по 5-6 дней.*

**Клинический анализ крови.** *Нв 119 г/л., эритроциты  $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $6,3 \times 10^9$ /л, формула крови в пределах нормы, СОЭ 15 мм/час, тромбоциты 200 тыс. Общий анализ мочи: относительная плотность 1019, лейкоциты 2-4 в поле зрения. Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища – 2-я степень чистоты. Гормональные исследования в сыворотке крови  $\beta$ -ХГ 11070 МЕ/мл, прогестерон 98,7 нмоль/л.*

**Ультразвуковая эхография.** *В полости матки плодное яйцо соответствует 11-12 неделям беременности, сердцебиение плода (+), хорион по задней стенке. Копчико-теменной размер – 56 мм. Толщина воротникового пространства 2 мм. Выражен гипертонус миометрия.*

**Заключение.** *Эхографические маркеры хромосомной патологии не выявлены. Признаки угрозы прерывания беременности.*

**Клинический диагноз:** *беременность 11-12 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Врожденная аномалия развития матки. Внутриматочная перегородка, неполная форма. Состояние после хирургической коррекции в 2007 г.*

**Проведено лечение:** *токоферола ацетат, элевит, спазмолитики. Эффективно. По окончании курса терапии рекомендовано амбулаторное*

наблюдение. Имеется высокий риск развития вторичной плацентарной недостаточности. В 18-20 недель проведены исследования гормонов, фето-плацентарной системы для мониторинга гормональной функции плаценты и прогнозирования вторичной плацентарной недостаточности. Прогестерон – 98,71, ХГ – 11070 МЕ/мл, неконъюгированный эстриол – 3,4 МЕ/мл. Решено дискриминантное уравнение:

$$F=1.6423+0.235282*3,49+2.8618e-005*11070+0.00594929*98,71.$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (2), прогнозируется плацентарная недостаточность.

Ультразвуковая плацентография в 22 недели. Плацента расположена по передней стенке матки в области тела, признаки преждевременного ее созревания. После доплерографического исследования установлен клинический диагноз: беременность 22 недели. Хроническая плацентарная недостаточность, компенсированная форма. Проведено лечение в условиях дневного стационара:  $\beta$ -2-адреномиметики, препараты, улучшающие реологические свойства крови, антигипоксанты. Беременная наблюдалась в перинатальном центре. Поступила в родильный дом в 38 недель для выбора срока и метода родоразрешения. Обследована. Проведено лечение вторичной плацентарной недостаточности.

Роды наступили спонтанно в срок. Родоразрешилась девочкой с оценкой по шкале Apgar 6 баллов, через 5 мин. – 7 баллов. Масса 2984 г, рост 50 см. Клинический диагноз: церебральная ишемия I степени. Проведено лечение. Ребенок выписан домой с рекомендациями наблюдения у педиатра и невролога.

На основании комплексного обследования 106 беременных с врожденными аномалиями развития матки и влагалища, 30 беременных контрольной группы разработан лечебно-диагностический алгоритм профилактики, ранней диагностики плацентарной недостаточности при этой патологии, что позволяет проводить этиопатогенетическую терапию, определять сроки и методы родоразрешения для улучшения перинатальных исходов.

## Профилактика и диагностика плацентарной недостаточности у женщин с врожденными аномалиями развития матки и влагалища



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинического течения беременности у женщин с обострением герпес-вирусной инфекции показал, что осложнения беременности встречаются в 3,5 раза чаще, чем при стойкой ремиссии. В структуре осложнений преобладают анемия (73,3%), плацентарная недостаточность (72,2%), угрожающий аборт (51,1%). У 40,6% новорожденных этих матерей в раннем неонатальном периоде выявлены инфекции, специфичные для перинатального периода. В этой связи вопросы профилактики, ранней диагностики и дифференцированного лечения в зависимости от активности системной воспалительной реакции организма беременной при обострении герпес-вирусной инфекции имеют первостепенное значение.

По клиническим данным, содержанию  $\beta$ -ХГ, прогестерона, плацентарного лактогена в сыворотке крови и эхографическим маркерам у 14,2% беременных диагностирована первичная плацентарная недостаточность. Несмотря на проведение этиопатогенетической терапии, эти беременные составляют группу риска по формированию вторичной плацентарной недостаточности. Разработаны диагностические критерии начальных проявлений этого осложнения в 22-24 недели, что имеет значение для своевременной коррекции.

На основании предложенного варианта патогенеза плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции, который заключается в развитии гемической и тканевой гипоксии за счет угнетения эритропоэза и функциональной активности эритроцитов, по показателям газотранспортной функции, поступлению низкооксигенированной крови в межворсинчатое пространство и уменьшению объема освобождающегося кислорода, как причины гипоксии плода, внесена коррекция в план лечения плацентарной недостаточности и гипоксии плода.

Разработанная система прогнозирования, ранняя диагностика, патогенетически обоснованное лечение у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции позволяют уменьшить частоту декомпенсированных форм плацентарной недостаточности и улучшить перинатальные исходы.

Второй раздел монографии посвящен сложной проблеме формирования плацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития матки влагалища. Исследования по данной проблеме единичные, но в связи с ростом этой патологии имеют теоретическую и практическую значимость. В основе развития плацентарной недостаточности при аномалиях развития матки лежат нарушение структуры миометрия, маточно-плацентарной гемодинамики, циклические изменения в эндометрии.

Сравнительный анализ течения беременности, родов и состояния новорожденных показал, что наиболее благоприятны исходы у женщин, получивших хирургическую и/или медикаментозную коррекцию в подростковом и в раннем репродуктивном возрасте.

У 42,5% беременных с аномалиями развития матки диагностирована первичная плацентарная недостаточность. На основании изучения маточно-плацентарной, плодово-плацентарной гемодинамики, эндокринной функции плаценты в динамике беременности разработана система профилактики, диагностики плацентарной недостаточности у женщин с врожденными аномалиями развития матки, а также тактика ведения этих беременных, что имеет большое значение в практическом здравоохранении.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдурахманов Ф.М., Кирющенко А.П. Пестициды и репродуктивное здоровье // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С.13-15.
2. Авраменко А.А. Состояние фетоплацентарной системы и внутриутробное развитие плода у беременных высокого инфекционного риска / А.А. Авраменко [и др.] // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 5-6.
3. Адамян Л.В., Данилов А.Ю., Гашенко В.О. Репродуктивные исходы у больных с внутриматочной перегородкой терорезектоскопической метропластики // Материалы XXIII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2010. – С. 184.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. – М.: Медицина, 1998. – 320 с.
5. Айламазян Э.К. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учебное пособие / Э.К. Айламазян, О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева. – СПб., 2000. – 32 с.
6. Акушерство / под ред. Г.М.Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – 815 с.
7. Алатырцев В.В. 2,3-дифосфоглицерат в эритроцитах и гемоглобин F у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС / В.В. Алатырцев [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства. – 1987. – № 1. – С. 31-35.
8. Андриевская И.А. Характер дыхательной активности крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Фундаментальные аспекты оценки фетоплацентарной недостаточности при вирусных заболеваниях во время беременности: Сборник научных трудов / под ред. М.Т. Луценко. – Благовещенск: Изд-во АмГУ, 2008. – С. 54-70.
9. Аржанова О.Н. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / О.Н.Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 1. – С.44-49.
10. Базина М.И., Яманова М.В. Возможности гормональной диагностики различных стадий фетоплацентарной недостаточности // Актуальные вопросы перинатологии. – Екатеринбург, 2006. – С. 38-40.

11. Барановская Е.И. Особенности течения беременности и родов у больных с герпесвирусными инфекциями / Е.И.Барановская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С.49-51.
12. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 202-203.
13. Безнощенко Г.Б. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики) / Г.Б. Безнощенко, Т.И. Долгих, Г.В. Кривчик. – М.: Мед. книга, 2003. – 88 с.
14. Боровкова Е.И. Факторы и условия, влияющие на процесс инфицирования плода на разных сроках беременности / Е.И. Боровкова, И.С. Сидорова, А.А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2004. – № 1. – С.202-203.
15. Бубнова Н.И. Репродуктивные потери при внутриутробной инфекции / Н.И. Бубнова, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 34-35.
16. Быстрицкая Т.С. Механизм формирования плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции / Т.С. Быстрицкая, Е.В. Вережкина, И.Г. Квиткина // Вестник Российского университета Дружбы народов. – № 6. – С. 170-174.
17. Быстрицкая Т.С. Прогнозирование реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных, родившихся у матерей с обострением герпес-вирусной инфекции. / Т.С. Быстрицкая, Е.В. Вережкина, И.Г. Квиткина // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М.: 2009. – С.457.
18. Вережкина Е.В. Дифференцированный подход к диагностике и профилактике плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Челябинск, 2009. – 25 с.
19. Владимирова Н.Ю. Хроническая вирусная инфекция и беременность: вопросы диагностики и тактики / Н.Ю. Владимирова, Г.В. Чижова. – Хабаровск, 2009. – 205 с.
20. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / пер. с англ.; под ред. Л. Гриноу, Дж. Осборно, Ш. Сазерленд. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.

21. Глуховец Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб., 2002. – 447 с.
22. Гориков И.Н. Влияние герпесвирусной инфекции у матерей во втором триместре беременности на фетоплацентарную систему и новорожденных / И.Н. Гориков [и др.] // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. – Новосибирск, 2006. – С. 249.
23. Грищенко О.В., Лахно И.В., Зеленин Ю.В. Проблемы современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности // Провизор. – 2001. – № 16. – С. 34-35.
24. Давыдов С.Н., Орлов В.М. Пороки развития матки и их хирургическая коррекция в целях восстановления детородной функции // Реконструктивная хирургия и реабилитация репродуктивной функции у гинекологических больных (по материалам программы научных исследований «Профилактика и лечение гинекологических заболеваний») – М. 1992. – С. 47.
25. Довжикова И.В. Холестериновый обмен в плаценте у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Фундаментальные аспекты оценки фетоплацентарной недостаточности при вирусных заболеваниях во время беременности. – Благовещенск, 2008. – С. 24-43.
26. Долгушина В.Ф. Принципы лечения и профилактики плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с хроническими вирусными инфекциями // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 28-33.
27. Долгушина Н.В. Эндотелиальные поражения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С.12-17.
28. Допплерография в акушерстве / под ред. М.В.Медведева. – 1-е изд. – М.: РАВУЗДПП; Реальное время, 1999. – 160 с.
29. Дыхательная функция крови плода в акушерской практике / Л.С. Персианинов [и др.] – М.: Медицина, 1971. – 239 с.
30. Ижедерова И.Р. Роль биогенных аминов в развитии плацентарной недостаточности при АФС / И.Р. Ижедерова, Т.Н. Охотина, Н.Н. Голуб-

- цова // Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 58-59.
31. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей / В.А. Исаков [и др.] – СПб.: 4М.; Тактик-Студио, 2004. – 176 с.
  32. Ишутина Н.А. Особенности обмена биогенных химических элементов у беременных с герпес-вирусной инфекцией: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 26 с.
  33. Кайгородова Л.А., Лушникова З.А., Хамошина М.Б. Хирургическая коррекция аномалий развития половых органов // Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин: Сб. науч. трудов под ред. Л.А. Кайгородовой. – Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 1999. – 250 с.
  34. Квиткина И.Г. Профилактика и ранняя диагностика плацентарной недостаточности у беременных с герпесвирусной инфекцией: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Челябинск, 2009. – 19 с.
  35. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. – Кольцово, 2004. – 84 с.
  36. Клещеногов С.А. Клиническое значение сопряженных изменений кровотока в маточной и пуповинной артериях при дыхательной нагрузочной пробе / С.А.Кещеногов, В.В.Лихачева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 16-19.
  37. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 7-10.
  38. Князькин И.В. Нейроиммунноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия. – СПб., 2007. – 191 с.
  39. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология (Руководство для врачей) / Н.В. Кобозева, Ю.А. Гуркин. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
  40. Колобов А.В. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции / А.В. Колобов [и др.] // Вестник СПбГУ. – 2008. – № 2. – С. 157-167.
  41. Коноплева Т.Н. Смешанные хронические вирусные инфекции и факторы, способствующие их активации, у женщин с привычным невынаши-

- ванием беременности // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 622-624.
42. Краснопольский В.И. Динамическое наблюдение за беременными с герпетическими инфекциями / В.И.Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 6. – С. 64-74.
  43. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Кулаков, В.Н. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
  44. Луценко М.Т. Фетоплацентарная система при герпесной инфекции / М.Т. Луценко [и др.] – Благовещенск, 2003. – 200 с.
  45. Лысяк Д.С., Ишпахтин Ю.И. Течение беременности и перинатальные исходы при врожденных аномалиях развития матки и влагалища // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя», – М., 2005. – С. 132.
  46. Магометханова Д.М. Диагностическая значимость доплерометрии при плацентарной недостаточности / Д.М. Магометханова, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». – М., 2008. – С. 38-39.
  47. Майоров М.В. Беременность и лактация: проблемы и особенности фармакотерапии // Провизор. – 2001. – № 11. – С. 19-22.
  48. Макацария А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина. – М., 2008. – 80 с.
  49. Макиян З.Н., Осипова А.А., Маилова К.С. и др. Факторы нарушения фертильности и их коррекция у женщин с аномалиями матки // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: Пантори, 2005. – С. 183-184.
  50. Масчан А.А. Активность некоторых антиокислительных ферментов эритроцитов при анемиях у детей /А.А. Масчан, Б.Л. Лурье, Е.В. Самохатова // Гематология и трансфузиология. – 1998. – № 11. – С. 53-55.
  51. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод. Руководство для врачей. – М., 1999. – 447 с.
  52. Мирлас Е.М. Влияние герпесвирусной инфекции на течение беременности, состояние плода и новорожденного / Е.М. Мирлас, И.Г. Квитки-

- на, Е.В. Веревкина // Проблемы репродукции. II Международный конгресс по репродуктивной медицине. – 2008. – С. 102-103.
53. Найденова А.В. Влияние моно- и микст-хламидийной инфекции на репродуктивную функцию женщин: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Благовещенск, 2005. – 20 с.
54. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М., 2007. – 1200 с.
55. Николаев А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев [и др.] – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 556 с.
56. Николаева Е.В. Роль моно- и микст-хламидийной инфекции в развитии хронической плацентарной недостаточности (клинико-морфологическое исследование): Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Благовещенск, 2005. – 25 с.
57. Никонов А.П. Простой герпес гениталий и беременность / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова. // Герпес. – 2006. – № 1. – С. 19-24.
58. Нисевич Л.Л. Перинатальные факторы риска инфицирования плода, патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте / Л.Л. Нисевич [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 13-17.
59. Орджоникидзе Н.В. Диагностика внутриутробной инфекции / Н.В. Орджоникидзе, Е.К. Ушницкая // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 12-14.
60. Орлов В.М. Хирургическая коррекция пороков развития матки и особенности течения беременности, наступившей после нее: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Ленинград, 1989. – 38 с.
61. Островская О.В. Инфекционные факторы при перинатальной смертности / О.В.Островская [и др.] // Сборник материалов I Дальневосточного симпозиума «Проблемы перинатальной медицины». – Хабаровск, 2009. – С. 148-152.
62. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 29 с.
63. Подзолкова М.Ю. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы / М.Ю. Подзолкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – №3. – С. 27-32.

64. Пожидаев В.В. Состояние почечного кровотока у беременных с хроническим пиелонефритом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 16 с.
65. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / под ред. акад. РАМН Э.К. Айламазяна, чл-корр. РАМН В.С. Баранова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
66. Приходько В.Б. Маточно-плацентарное кровообращение у беременных с герпесвирусной инфекцией // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 30. – С. 29-32.
67. Путинцева О.Г., Мирлас М.Ф., Быстрицкая Т.С. и др. Организация гинекологической помощи девочкам-подросткам на амбулаторно-поликлиническом этапе // Педиатрической службе Амурской области – 80 лет. Сборник трудов, посвященный юбилейной дате. – Благовещенск, 2001. – С. 23-24.
68. Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В.Е. Радзинский, П.Я. Смалько. – М.: РУДН, 2002. – 165 с.
69. Рец Ю.В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2008. – №5. – С. 28-31.
70. Румянцева А.Г. Эритропоэтин: в диагностике, профилактике и лечении анемий. – М.: Москва, 2003. – 448 с.
71. Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М.Савельева [и др.] – М.: Медицина, 1991. – 276 с.
72. Савичева А.М. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения / А.М.Савичева, Е.В.Шипицина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 33-37.
73. Серов В.Н. Морфологические изменения в плаценте при синдроме потери плода на фоне острой и хронической плацентарной недостаточности, развившейся вследствие гестоза и тромбофилических состояний у поздних самопроизвольных выкидышей и мертворожденных / В.Н. Серов [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 231-233.
74. Синельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.

75. Соболева М.К. Метаболическая активность эритроцитов и особенности феррокинетики у детей, больных сепсисом / М.К. Соболева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1993. – № 2. – С.15-17.
76. Соловьева А.С. Закономерности и механизмы изменения иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Томск, 2006. – 37 с.
77. Стрижаков А.Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 5-15.
78. Тареева Т.Г. Программа иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях герпесвирусной природы у беременных / Т.Г. Тареева [и др.] // Герпес. – 2007. – № 1. – С.9-13.
79. Тимофеева Н.А. Особенности акушерской патологии и строения плаценты у женщин с пороками развития матки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, – Киев, 1998. – 20 с.
80. Тютюнник В.Л. Патогенетические механизмы плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В.Л. Тютюнник, В.А. Бурлеев // Материалы II регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи, 2008. – С. 94-95.
81. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы / под ред. М.В.Медведева. –4-е изд. – М.: РАВУЗДППГ; Реальное время, 2004. – 80 с.
82. Федорова М.В. Плацента и ее роль при беременности / М.В. Федорова, Е.П. Калашникова. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
83. Федорова Н.А. Нормальное кроветворение и его регуляция / Н.А. Федорова, В.И. Гудим – М.: Медицина, 1976. – С. 363-386.
84. Цинзерлинг А.В. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): Практическое руководство / А.В. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби, 2002. – 352 с.
85. Чижова Г.В., Владимирова Н.Ю. Современные аспекты диагностики и терапии нарушений в фетоплацентарном комплексе: Учебное пособие. – Хабаровск. – 2003. – 83 с.

86. Шабалов Н.П. Основы перинатологии: Учебник / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелев. – М.: МЕДпрессинформ, 2002. – 576 с.
87. Шорников А.И. Гистамин в структурах крови как следствие проявления «системного воспалительного ответа» при гестозах и прогностическое значение его определения / А.И. Шорников, Л.М. Меркулова, Е.Н. Игнатьева // Проблемы репродукции. III Международный конгресс по репродуктивной медицине. – 2009. – С. 137.
88. Эфендиева Д.И. К вопросу об оценке состояния фетоплаценторного комплекса у беременных с нейроциркуляторной дистонией по гипотоническому типу и ожирением // Материалы IX Всероссийского научно-го форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 306-307.
89. Юдина Е.В., Сытченко Е.В. Инвазивные методы исследования в акушерской практике. Итоги первого Российского мультицентрового исследования // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 11-16.
90. Akanitapichat P. 1,3-Dihydroxyacridone derivatives as inhibitors of herpes virus replication / P. Akanitapichat [et al.] // Antiviral Res. – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 123-134.
91. Alanen A. Herpes simplex virus DNA in amniotic fluid without neonatal infection / A. Alanen, V. Hukkanen. // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 363-367.
92. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome // J. Clin. utr. – 2000. – Vol. 71. – P. 1280-1284.
93. Batler E.L., Dashe J.S., Ramus R.M. Association between maternal serum alpha-fetoprotein and adverse outcome in pregnancies with placenta previa // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 97. – P. 35-38.
94. Chung J.E. Uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of adverse obstetric outcomes in unexplained MSAFP elevations // Yonsei Med. J. – 2000. – Vol. 28, № 2. – P. 89-94.
95. Crandall B.F. Alpha-fetoprotein concentration in maternal serum: relation to race and body weight // Clin. Chem. – 1983. – Vol. 29, № 3. – P. 531-533.
96. Dabirashrafi H., Bahadori M., Mohammad K. et al. Septate uterus: new idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 172, № 1. Pt. 1. – P. 105-107.

97. Finberg R.W. Herpes simplex virus and toll-like receptors / R.W. Finberg, D.M. Knipe, E.A. Kurt-Jones // *Viral. Immunol.* – 2005. – Vol. 18, № 3. – P. 456-465.
98. Gitlin D. Boesman M. Serum alpha-fetoprotein, albumin, and gamma-Globulin in the human conceptus // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 16, № 5. – P. 463-466.
99. Heinonen P.K. Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. 39-43.
100. Kaur R. Screening for TOSCH-infections in pregnant women: a report from Delhi / R. Kaur [et al.]. // *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 284-286.
101. Leun A.K. Iron deficiency anemia / A.K. Leung, K.W. Chan // *Advans in Pediatrics.* – 2001. – Vol. 48. – P. 385-408.
102. Meylan P. Protection against HSV-2 infection by HSV-1: a population-based transversal study / P. Meylan [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2003. – Vol. 1, № 9. – P. 53.
103. Olofson B. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells / Olofson B [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 2576-2581.
104. Rozewicki S. et al. Developmental anomalies of the uterus in a population of 3000 women with various causes of infertility // *Gynec. (Eng.abstr.).* – Pol. – 2002. – Vol. 63, № 10. – P. 515.
105. Salim R., Regan L., Woelfer B. et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 162-166.
106. Smith G. C. Second-Trimester Maternal Serum Levels of Alpha-fetoprotein and the Subsequent Risk of Sudden Infant Death Syndrome // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2005. – Vol. 60, № 3. – P. 155-157.
107. Sparac V., Kupesic S., Ilijas M. Histologic architecture and vascularization of hysteroscopically excised intrauterine septa // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2001. – Vol. 8, № 1. – P. 111-116.

108. Thomas K.A. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent // *Ibid.* – 1996. – Vol. 271. – P. 603-606.
109. Thompson C.C. Thyroid hormone-responsive genes in developing cerebellum include a novel synap-totagmin and a hairless homolog // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 24, № 15, 16. – P. 7832-7840.
110. Visseren F.L. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses // *Thromb. Heamost.* – 2000. – Vol. 84, № 2. – P.141.
111. Zreik T.G., Troiano R.N., Ghousoub R.A. et al. Myometrial tissue in uterine septa // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 155-160.

**Тамара Сергеевна Быстрицкая,**

*зав. кафедрой акушерства и гинекологии Амурской государственной  
медицинской академии, профессор, д-р мед. наук*

**Михаил Тимофеевич Луценко,**

*зав. лабораторией Дальневосточного научного центра физиологии  
и патологии дыхания СО РАМН, академик РАМН, профессор, д-р мед. наук*

**Денис Сергеевич Лысяк,**

*ассистент кафедры акушерства и гинекологии Амурской государственной  
медицинской академии*

**Виктор Павлович Колосов,**

*директор Дальневосточного научного центра физиологии  
и патологии дыхания СО РАМН, профессор, д-р мед. наук*

ISBN 978-5-9900601-4-2



9 785990 060142

**Плацентарная недостаточность. Монография.**

---

Подписано к печати 02.12.10. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 7,9. Тираж 500.

Заказ от 09.12.10.; 675016, г. Благовещенск, ул. Калинина. 127, кв.45 .

Отпечатано в типографии ИП Сажинов.