

<https://doi.org/10.17116/rosakush20181814-9>

Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы для новорожденных у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Д.м.н., проф. Л.П. ПЕРЕТЯТКО^{1*}, Н.В. НИКИФОРОВА², к.м.н. Р.А. КУЗНЕЦОВ¹,
к.м.н., доц. Н.В. КЕРИМКУЛОВА², д.м.н. А.И. МАЛЫШКИНА^{1,3}

¹Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» (дир. — д.м.н. А.И. Малышкина) Минздрава России, Иваново, Россия; ²кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. — доц. Н.В. Керимкулова); ³кафедра акушерства и гинекологии, медицинской генетики (зав. — д.м.н. А.И. Малышкина) Ивановской государственной медицинской академии (ректор — проф. Е.В. Борзов) Минздрава России, Иваново, Россия

Цель исследования — изучить структурные изменения в ворсинчатом хорионе и плодовых сосудах у родильниц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материал и методы.** С помощью обзорных и иммуногистохимических методов проведены морфологическое исследование и сопоставление результатов изучения последов у родильниц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ($n=90$), подтвержденной сочетаниями 6 диагностических признаков заболевания и более, и контрольной группе ($n=50$). **Результаты.** Выявлены обшпатологические процессы и характерные для недифференцированной дисплазии соединительной ткани изменения в плодовых сосудах плаценты, обусловленные нарушением дифференцировки и созревания соединительной ткани. Проанализированы исходы для новорожденных, обобщены осложнения беременности и родов. **Заключение.** Дисплазия соединительной ткани плода, сопровождающаяся повышением экспрессии матричной металлопротеиназы-9 и уменьшением коллагенов III и IV типов, реализуется формированием аномалий в сосудах пуповины и нарушением созревания ворсинчатого хориона.

Ключевые слова: послед, патоморфология, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, иммуногистохимия, мальформация сосудов, диссоциированное нарушение созревания ворсинчатого хориона.

Placental pathomorphology, pregnancy and labor complications, and neonatal outcomes in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia

Prof. L.P. PERETYATKO, MD¹; N.V. NIKIFOROVA²; R.A. KUZNETSOV, Cand. Med. Sci.¹;
Associate Professor N.V. KERIMKULOVA, Cand. Med. Sci.²; A.I. MALYSHKINA, MD^{1,3}

¹Laboratory of Pathomorphology and Electron Microscopy, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

Objective — to investigate structural changes in the villous chorion and fetal vessels of puerperas with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Subject and methods.** Surveys and immunohistochemical examination were used to make a morphological study of placentas and to compare its results in puerperas with undifferentiated connective tissue dysplasia ($n=90$) confirmed by a set of 6 or more diagnostic signs of the disease and in a control group ($n=50$). **Results.** There were general pathological processes and changes, characteristic of undifferentiated connective tissue dysplasia, in the placental fetal vessels, which were caused by impaired connective tissue differentiation and maturation. Neonatal outcomes were analyzed; pregnancy and labor complications were summarized. **Conclusion.** Fetal connective tissue dysplasia accompanied by an increase in the expression of matrix metalloproteinase-9 and by a decrease of collagen types III and IV is manifested by the formation of umbilical cord vessel abnormalities and by impaired chorionic villous maturation.

Keywords: placenta, pathomorphology, undifferentiated connective tissue dysplasia, immunohistochemistry, vascular malformation, dissociated disturbance of chorionic villous maturation.

Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в акушерстве обусловлена распространенностью заболевания, достигающей 85,5% [1, 2], и клиническим полиморфизмом. Распространенность ДСТ в популяции колеблется от 26 до 80% [3]. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), включающая совокупность различных фенотипических призна-

ков, синдромов и симптомов, относится к онтогенетической системной аномалии развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах [2, 4].

При НДСТ выявлены прямая связь между динамикой матричных металлопротеиназ (ММП) и плацентарной недостаточностью (ПН) [5], корреляция степени диспла-

зии в миометрии, обусловленной диспропорцией коллагенов III—IV типов и MMP-2 и -9, и развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), угрожающего прерывания беременности (УПБ), ПН и аномалий родовой деятельности (АРД) [6—8]. Дезорганизация соединительной ткани сопровождается нарушениями васкуляризации со снижением экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), имеющими прогностическое значение для способа родоразрешения пациенток с рубцом на матке [9, 10]. К особенностям течения беременности и родов у женщин с НДСТ относят несостоятельность послеоперационного рубца на матке [11], преждевременный разрыв плодных оболочек, острую ПН, гипотонические кровотечения [12, 13], преэклампсию, преждевременные роды и хроническую внутриутробную гипоксию плода [10].

Полагают, что частота развития акушерских осложнений напрямую зависит от нарушений в системе гемостаза, объясняемых существующей связью между соединительной тканью и системой кровотока, объединенных единым мезенхимальным происхождением [4]. Такие осложнения НДСТ в ранние сроки беременности, как неразвивающаяся беременность, краевое или низкое прикрепление хориона, нарушения в фетоплацентарном комплексе (ФПК), гемостазиологическая дисфункция, УПБ и самопроизвольный аборт до 12 нед, считают сопряженными с генетическими дефектами гемостаза [14, 15]. Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, раннюю преэклампсию, задержку роста и гипотрофию плода у пациенток с НДСТ связывают с изменениями в системе гемостаза, такими как тромбоцитопения, гиперфибринолиз и снижение концентрации прокоагулянтов [8].

Независимо от возраста пациенток в артериях эластического и мышечного типов при НДСТ фрагментируются гипоплазированные эластические мембраны, повышается содержание гликозаминогликанов, нарушается архитектура коллагеновых волокон в меди и адвентиции. Структурно-функциональные изменения в артериях повышают жесткость сосудистой стенки, а НДСТ является предиктором этих нарушений [16].

Вместе с тем сведения из единичных публикаций, посвященных морфологическому исследованию последов у пациенток с НДСТ, крайне скудны, порой противоречивы, что вызывает множество дополнительных вопросов. Недостаточная изученность морфологических аспектов проблемы диктует необходимость изучения структурных проявлений НДСТ с целью повышения точности диагностики патологии и прогнозирования исходов для новорожденного [17], позволяющих повлиять на количественно-качественные показатели осложнений беременности, родов и статистические параметры материнской и перинатальной смертности.

Цель исследования — изучение структурных изменений в ворсинчатом хорионе и в плодовых сосудах у пациенток с НДСТ для повышения точности диагностики патологии и прогнозирования исходов для новорожденного.

Материал и методы

В женских консультациях в Иваново обследованы 140 беременных. Роды произошли в клинике ОБУЗ «Родильный дом №4» в 37—40 нед. Пациентки с НДСТ ($n=90$) 19—40 лет составили основную группу, сопоставимую по

возрасту и социальному статусу с контрольной, пациентки которой не имели НДСТ ($n=50$).

НДСТ у беременных была диагностирована врачами различных специальностей на основании оценки внешних признаков дисплазии по М. Glesby и соавт. (1989) в модификации А.И. Мартынова и соавт. (1996), с использованием фенотипических карт и критериев Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [3]. Подтверждением полиорганной патологии являлось наличие 6 и более клинико-инструментальных признаков НДСТ и/или изменения в 2 системах и более. Дополнительными критериями НДСТ служили снижение уровня сывороточного магния и повышение суточной экскреции оксипролина в моче.

Состояние плода и новорожденного оценивали комплексно, с учетом клинических проявлений, результатов УЗИ, кардиотокографии (КТГ), фетометрии, тонуса миометрия, состояния околоплодных вод и эхографии плацента.

Критерии включения в основную группу: беременные репродуктивного возраста с диагностированными шестью и более фенотипическими и/или висцеральными маркерами НДСТ в различных органах или с генерализованным поражением соединительной ткани в органах двух систем и более при одноплодной беременности.

Критериями исключения явились беременные репродуктивного возраста с дифференцированными формами ДСТ, пациентки с сопутствующей экстрагенитальной патологией и патологией репродуктивной системы, нерасматриваемые в проблеме НДСТ, многоплодная беременность и преждевременные роды в анамнезе.

У всех беременных с НДСТ в соответствии с Хельсинкской декларацией (1975) было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом и проведено в соответствии с планом научных исследовательских работ ГОБУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» (ректор — проф. Е.В. Борзов) Минздрава России.

Исследование последов включало визуализацию и обзорное гистологическое исследование с оценкой зрелости ворсин хориона, локализации и характеристики патологических очагов, адаптивных и компенсаторных процессов, а также иммуногистохимическое (ИГХ) определение коллагенов IV и III типов (COLL-IV, COLL-III) и MMP-9. С парафиновых блоков готовили срезы, которые окрашивали общепринятыми методиками [18] и изучали при увеличении 100, 200 и 400 под микроскопом MICROS. В структурах плаценты выявляли экспрессию COLL-IV, COLL-III, MMP-9, предварительно проведя демаскировку антигена и блокировку эндогенной пероксидазы 1% раствором H_2O_2 . В качестве первичных антител к COLL-III использовали кроличьи поликлональные (anti-COLL-III, клон VT7, «Dako», рабочее разведение 1:200), к COLL-IV мышинные моноклональные (anti-Collagen IV, клон CIV 22, «Dako», рабочее разведение 1:50), к MMP-9 кроличьи поликлональные (anti-MMP-9, Dako, рабочее разведение 1:50) антитела. Комплекс антиген—антитело визуализировали стрептавидин-биотинпероксидазным методом, используя систему детекции LSAB2 System, HRP. Контроль неспецифического окрашивания проводили путем замещения первичных антител 0,1% раствором бычьего сывороточного альбумина с исключением вторичных антител.

Результаты ИГХ-реакций оценивали в 100 клетках, в 10 полях зрения микроскопа при увеличении 400. Индекс

экспрессии (ИЭ) факторов рассчитывали по формуле: $ИЭ = \sum P(i) \cdot i / 100$, где i — интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3; $P(i)$ — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel с определением критериев Вилкоксона—Манна—Уитни и Стьюдента.

Результаты

Соматическое здоровье беременных с НДСТ отличалось большим неблагополучием по сравнению с пациентками контрольной группы. У пациенток основной группы статистически значимо была увеличена частота хронического бронхита ($p < 0,001$), бронхиальной астмы ($p < 0,01$), варикозного расширения вен нижних конечностей ($p < 0,01$), миопии средней ($p < 0,01$) и высокой степени ($p < 0,05$), пролапса митрального клапана, сколиоза, плоскостопия II—III степени, артериальной гипертензии ($p < 0,05$), отягощенного вирусологического ($p < 0,01$) и аллергологического ($p < 0,05$) анамнеза. Среди акушерской патологии у пациенток основной группы достоверно превалировала преэклампсия.

Пациентки клинических групп существенно различались по структуре гинекологических заболеваний. В анамнезе у беременных с НДСТ была достоверно увеличена частота нарушений менструального цикла по типу гиперполименореи и опсоменореи ($p < 0,05$), позднего наступления менархе ($p = 0,019$) и достоверно чаще наблюдался спячный процесс в малом тазу. Важным отличием являлся диагностированный у $1/3$ пациенток с НДСТ синдром гиперандрогении, отсутствовавший у женщин контрольной группы. Достоверны отличия, согласно анамнестическим данным, у беременных основной группы по наличию вторичного бесплодия, послеродового пролапса гениталий ($p < 0,05$), частоте самопроизвольных абортов (в 1,5 раза) и неразвивающейся беременности (в 2,6 раза).

Первая беременность диагностирована у женщин с НДСТ в 37,8% ($n=34$) наблюдений, повторная — в 62,2% ($n=56$). Первородящие пациентки в основной группе преобладали (54—60%) над повторнородящими (36—40%). Первородящие в контрольной группе несущественно превалировали (26—52%) над повторнородящими (24—48%). Статистически значимых различий по числу родов и общему числу беременностей в сравниваемых группах не было выявлено.

Ретроспективный анализ акушерского анамнеза пациенток с системной аномалией соединительной ткани установил преобладание привычного невынашивания беременности ($p < 0,05$), преждевременных и быстрых родов ($p < 0,01$). Только у 10 (11,2%) пациенток основной группы имелись ранние послеродовые гипотонические кровотечения, ИЦН — у 5 (5,6%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в родах — у 5 (5,6%) ($p < 0,05$) и перинатальные потери — 2,2%.

Своевременными родами в 38—40 нед беременности через естественные родовые пути завершилась беременность у 85 (94,5%) пациенток основной группы. В контрольной группе срочные роды составили 92% ($n=46$).

Преждевременные роды в 34—36 нед произошли у 5 (5,5%) беременных с НДСТ и были обусловлены ПОНРП в I периоде родов. У 4 (4,4%) пациенток отслойка плаценты послужила показанием к оперативному родоразрешению.

У 1 (1,1%) роженицы с ПОНРП, начавшейся во II периоде родов, наложены акушерские щипцы в связи с развитием острой гипоксии плода. В контрольной группе показаниями к кесареву сечению служили: клинически узкий таз (1—2%), смешанное ягодичное предлежание плода (1—2%), дородовое излитие околоплодных вод на фоне «незрелой» шейки матки и неэффективности родовозбуждения (2—4%). Достоверны различия в общей кровопотере при кесаревом сечении с существенным увеличением кровопотери среди пациенток с НДСТ ($p = 0,02$).

Беременность и роды у женщин с НДСТ отличались статистически значимым увеличением числа наблюдений прерывания беременности ($p < 0,01$), острой плацентарной недостаточности (ПОНРП; $p < 0,001$), преждевременного разрыва плодных оболочек ($p < 0,01$), аномалий родовой деятельности и гипотонических кровотечений ($p < 0,05$). Достоверно чаще в основной группе встречались такие осложнения родов, как раннее излитие околоплодных вод, быстрые роды, родовой травматизм с разрывом шейки матки и влагиалища и полное плотное прикрепление плаценты ($p < 0,05$).

Наряду с преобладающим удовлетворительным состоянием новорожденных, родившихся у матерей с НДСТ, в основной группе достоверно чаще рождались новорожденные в состоянии средней тяжести ($p < 0,05$). В тяжелом состоянии родились 4 (4,4%) ребенка. Тяжесть состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде была обусловлена интранатальной асфиксией ($p < 0,001$) и гипотрофическим вариантом задержки роста плода ($p < 0,05$). НДСТ способствовала двенадцатикратному повышению риска развития ЗРП (ОШ 12,6; 95% ДИ 1,5—106,0; $p = 0,0015$), так же как и достоверному увеличению кровопотери в родах ($p = 0,02$). Церебральная ишемия и желтуха новорожденных диагностированы чаще у детей, родившихся у матерей с НДСТ, наряду с синдромом угнетения (3,3% — 3). Стигматизация новорожденных в виде гипертелоризма глаз, приращения мочки ушей, макротии, эпиканта, тугоподвижности тазобедренных суставов, врожденной мышечной кривошеи достоверно превышала таковую контрольной группы ($p < 0,001$).

Плаценты пациенток с НДСТ при доношенной беременности имели достоверное увеличение линейных параметров, толщины и массы ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми в контрольной группе. Согласно перцентильной оценке по В. Almog и соавт. [19], зависимости средней массы плаценты и массы тела новорожденных независимо от пола, масса плаценты соответствовала гестационному возрасту с перцентильной оценкой 25%, расположенной в 4-м коридоре в отличие от контрольной группы (10%, 3-й коридор). Оценка зависимости средней массы плацент от срока гестации в перцентильных в основной группе установила соответствие массы плаценты сроку беременности на 50% (5-й коридор), в отличие от контрольной группы — 25% (4-й коридор). Следовательно, плаценты пациенток с НДСТ, согласно показателям, превышали по оцениваемым параметрам таковые в контрольной группе. Гиперплазия плаценты в 66% наблюдений превышала таковую в контрольной группе в 8,3 раза ($p < 0,001$).

Подтверждением дисфункции, проявляющейся нарушением трофической, защитной, морфогенетической, репаративной и опорно-механической функций, являются статистически значимое увеличение в 72% случаев ($p < 0,0001$) аномалий формы и увеличение в 5,2 раза

($p < 0,001$) числа наблюдений отслойки плаценты. С учетом предложения А.П. Милованова [20], отнести к ПОНРП субхориальные гематомы отслойки при НДСТ достигают 52%.

Достоверно увеличено аномальное (краевое) прикрепление пупочного канатика ($p < 0,001$) в плацентах, в 3 раза чаще выявлено перекручивание сосудов в витках пуповины, в 2 раза — варикозное расширение вен и в 2,3 раза — ложные узлы. Изменена морфология артериальных сосудов в пуповине, стволых и промежуточных ворсинах. В стенке артерий нарушено соотношение мышечного и соединительнотканного компонентов с увеличением гипертрофированных миоцитов в меди и собственной соединительной ткани в адвентиции. Очаговая гипертрофия миоцитов приводит к деформации просвета и асимметричному спазму артерий. Межмышечная соединительная ткань в меди артерий, базальных мембран и адвентиции в состоянии отека, разволокнения и фрагментации. Кроме пуповины, мальформация артерий реализуется в стволых и промежуточных ворсинах и сопровождается их стенозированием и гипоплазией.

Аномалии вен пуповины, диагностированные в 64% плацент у пациенток с НДСТ, характеризуются изменением формы, просвета и структуры сосудов за счет асимметричной очаговой гиперплазии мышечного компонента стенки в сочетании с очаговой гипоплазией собственной соединительной ткани и мышечной ткани, вплоть до аплазии. Ускорение или торможение дифференцировки и развития мышечной ткани сопровождается отеком и разобщением миоцитов, фрагментацией компонентов собственной соединительной ткани в меди и адвентиции венозных сосудов.

В 52% плацент при НДСТ выявлены крупноочаговые парацентральные отслойки с формированием ретроплацентарных (36%) и субамниальных (16%) гематом. При отслойках увеличивается продолжительность кровотечения из аномальных спиральных артерий, подтвержденная увеличением объема кровопотери, длительности кровотечения, а также большим объемом крови в гематомах.

В отличие от упомянутых в публикации [5] ворсинах промежуточного типа, в последах при НДСТ статистически достоверно преобладает вариант диссоциированного нарушения созревания ворсин (64%; $p < 0,001$) в котиледоне. В плацентах пациенток основной группы достоверно чаще наблюдалось увеличение хронических геморрагических инфарктов (36%) и псевдоинфарктов (56%), приводящих к нарушениям газообмена и трофики и реализованных гипоксией и ЗРП.

Установленное в последах с НДСТ воспаление [21], по-видимому, с участием ММП-9, активирующей инвазию лейкоцитов и инициирующей воспаление, завершается к моменту родов статистически значимым склерозом плацентарных оболочек и стромы ворсин, в 52% наблюдений — петрификацией зон некроза ($p < 0,001$). Вероятнее всего, некроз диспластичной соединительной ткани развивается стремительнее и быстрее завершается метаболическим обезвреживанием.

При НДСТ в базальных мембранах сосудов пуповины и ворсин хориона достоверно снижен ИЭ COLL-IV ($p < 0,0001$), удельный объем COLL и толщина COLL-позитивных структур, что можно объяснить деградацией коллагена. Экспрессия COLL-III, удельный объем и толщина COLL-позитивных структур в мембранах артериальных и венозных сосудов пупочного канатика и стволых

ворсин, структурах ворсинчатого хориона также достоверно снижены. Максимальное снижение экспрессии COLL-III в 1,4 раза по сравнению с таковым в контрольной группе выявлено в базальных мембранах вены и артерий пуповины.

Экспрессия ММП-9 в структурах плаценты и пуповины различна. Так, в фибриноиде, эндотелии и базальных мембранах сосудов стволых ворсин экспрессия коллагеназы повышена недостоверно. Статистически достоверное увеличение экспрессии ММП-9 в структурах артерий (в 2,2 раза) и вены (в 1,7 раза) пупочного канатика, трофобласте (в 1,8 раза) и строме терминальных ворсин (в 1,3 раза) расценено как приспособительная реакция.

Обсуждение

В связи с отсутствием в публикациях сведений об органомерических параметрах плацент при НДСТ сопоставить полученные результаты с другими не представляется возможным. Однако полученное увеличение массы органов противоречит ранее опубликованным результатам [5]. Уменьшение массы плацент авторы связывают с петрификациями, фибриноидом, псевдоинфарктами и отстаиванием на 2—4 нед созревания ворсин с «преобладанием ворсин промежуточного типа» при беременности 38—40 нед [5]. Однако в отстающем по созреванию и соответствующем 34—36 нед ворсинчатом хорионе исключено преобладание таких ворсин, поскольку дифференцировка незрелых промежуточных ворсин (14—20 нед), зрелых промежуточных ворсин (20—28 нед) и терминальных ворсин (25—36 нед) завершена. В хорионе плацент с 30-й недели доминируют терминальные ворсины, поэтому описанное отстаивание созревания ворсин в 34—36 нед не соответствует действительности. Общеизвестна задержка формирования ворсин на этапе промежуточных незрелых при изосерологической несовместимости по резус-фактору и сифилисе, беременность при которых прерывается до срока. Подобного рода сведения в публикации отсутствуют. Преобладание недифференцированных промежуточных ворсин с увеличенным объемом незрелой соединительной ткани и клеток Кашенко—Гофбауэра должно сопровождаться увеличением массы органа, что противоречит результатам публикации [21].

Полученную гиперплазию плацент I (36%) и II степени (22%) можно объяснить диссоциированным вариантом нарушения созревания ворсин в котиледоне, не оказывающим негативного влияния на пролонгацию беременности до 38—40 нед. Среди единичных работ, посвященных патоморфологии пупочного канатика [22], не встретилось публикаций, отражающих патологию сосудов в пуповине при НДСТ. Упоминается, что при НДСТ матери встречаются пороки развития у детей [17], однако локализация и характеристика аномалий отсутствуют.

Исследованием установлено нарушение трофики плодов у пациенток с НДСТ, вызванное мальформацией сосудов пуповины и ворсин. НДСТ в системе мать—плацента реализуется гипоксией, а дисциркуляторные расстройства в условиях нарушенной репарации [11] усугубляются дисрегуляцией роста и дифференцировки тканей плода и завершаются формированием ЗРП [17]. Патология сосудов пуповины позволяет выделить плоды в группу риска развития ante- и интранатальной гипоксии, ЗРП и постгипоксической кардиомиопатии, что не противоречит ранее опубликованным результатам [12]. Механиче-

ское перекручивание аномальных сосудов пуповины, их сдавливание при выпадении, истинные узлы, сопровождающиеся остановкой плодового кровотока, являются факторами риска антенатальной гибели. Мальформация спиральных артерий матки при ПОНРП чревата массивным маточным кровотечением с развитием ДВС-синдрома, геморрагического шока и матки Кувелера, при благоприятном исходе — постгеморрагической анемией.

Критические зоны в сосудах в виде аплазии меди и ложной гипертрофии мышечного и соединительнотканного компонентов представляют опасность для плода и новорожденного непредсказуемым разрывом сосудов с массивным кровотечением. Перекручивание сосудов в аномальных зонах приводит к прекращению кровотока и внезапному развитию острой гипоксии плода. Учитывая системные изменения в сосудах при НДСТ, нельзя исключить подобного рода перестройки в материнских сосудах зоны плацентации. Следовательно, при такой угрожающей жизни ситуации, как ПОНРП, разрыв сосуда произойдет в критических зонах гипоплазии. Асимметричность стенки сосудов препятствует их сокращению при кровотечениях и пролонгирует кровотечение. В аномальных сосудах существенно затруднен (при гемореологических нарушениях) местный гемостаз в виде образования тромба. Учитывая мальформацию сосудов, нарушения сократительной способности стенки и гемостаза при НДСТ, не следует игнорировать развитие таких возможных осложнений, как ДВС-синдром и тромбоэмболия.

Диспропорциональное развитие двух тканевых компонентов в сосудах связано с прогрессирующей деструкцией собственной соединительной ткани, приводящей к нарушению содружественного и симметричного развития, поэтому, вероятнее всего, гипертрофия миоцитов в меди является компенсаторным ответом на деструкцию.

Сведения об адаптации и компенсации в плаценте при НДСТ в публикациях отсутствуют. Достоверное увеличение гиперплазированных незрелых ворсин, связанное с нарушением дифференцировки и созревания строма в ворсинах, и гипоплазия терминальных ворсин являются дизадаптационными процессами, формирующимися в условиях поствоспалительного склероза диспластичной соединительной ткани. Несостоятельность адаптивных и компенсаторных процессов в последах пациенток с НДСТ закономерно реализуется в субкомпенсированную стадию хронической ПН (60%), которая при присоединении ПОНРП переходит в 56% случаев в декомпенсированную ХПН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нечаева Г.И., Конев В.Н., Друк И.В. *Выявление и тактика ведения пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: практическое руководство для врачей*. Под ред. Мартынова А.И. Омск. 2011; 52. [Nechaeva GI, Konev VN, Druk IV. *Identification and tactics of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia: a practical guide for physicians*. Ed. Martynov A.I. Omsk. 2011;52. (In Russ.)].
2. Земцовский Э.М., Малев Э.Г., Рева С.В. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4:102:38-44. [Zemtsovskii EM, Malev EG, Reva SV. Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;4:102:38-44. (In Russ.)].
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Ст.-Петербург: «Элби-Спб». 2009;704. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Connective tissue dysplasia*. St. Petersburg: «Elbi-SPb». 2009;704. (In Russ.)].
4. Деметьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.Л. *Патология системы гемостаза: руководство для врачей*. М.: GEOTAR-Медиа. 2013;288. [Dement'eva II, Charnaya MA, Morozov YuL. *Pathology of hemostasis system: a guide for physicians*. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2013;288. (In Russ.)].
5. Кан Н.Е., Климанцев И.В., Дубова Е.А. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:54-57. [Kan NE, Klimantsev IV, Dubova EA. Placental

Сопоставление результатов ИГХ-исследований с опубличованными свидетельствует о подобной динамике COLL-IV в рубцовой ткани при несостоятельности послеоперационного рубца на матке у пациенток с НДСТ [11]. В последах при НДСТ дезорганизация COLL-IV и COLL-III в соединительной ткани мембран и межмышечной соединительной ткани сосудов реализуется в аномалию плодовых сосудов. Ключевым звеном морфогенеза мальформации и структурной основы аномалии сосудов пупочного канатика и ворсин являются нарушения дифференцировки развития мышечной и деградации соединительной ткани.

Исследование ММП-9 в сосудах, COLL-IV, COLL-III в структурах последа при НДСТ ранее не проводилось. Высокие показатели индекса экспрессии ММП-9 при НДСТ выявлены ранее в трофобласте терминальных ворсин и децидуальных клетках [5]. Повышение активности ММП-9 при НДСТ закономерно, поскольку коллагеназа расщепляет коллаген и способствует деградации COLL-IV и COLL-III типов, а также компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как протеогликаны, декорин, фибромодулин и фибронектин [10, 23].

Выводы

1. При комплексном исследовании последов у родильниц с НДСТ, кроме таких общепатологических изменений, как гиперплазия аномальных по форме плацент, атипичное прикрепление и перекручивание пупочного канатика с варикозными и ложными узлами, банальное и иммунное воспаление, хронические нарушения маточного кровообращения, выявлены специфичные для НДСТ структурные перестройки, послужившие причиной ПОНРП, ЗРП и интранатальной асфиксии.

2. Динамика ИЭ COLL-IV и COLL-III и ММП-9 в структурах последов при НДСТ свидетельствует о прогрессирующей деструкции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, завершившейся формированием варианта диссоциированного нарушения развития ворсин в котиледонах и пороком развития плодовых сосудов (мальформация), чреватými чрезвычайно негативными последствиями как для матери, так и для плода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- insufficiency in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;3:54-57. (In Russ.).
6. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2011;6:40-41. [Kerimkulova NV, Nikiforova NV. The course of pregnancy and delivery in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2011;6:40-41. (In Russ.).]
 7. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология*. 2012;3:4-8. [Komissarova LM, Karachaeva AN, Kesova MI. The course of pregnancy and childbirth in connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;3:4-8. (In Russ.).]
 8. Масленников А.В., Ящук А.Г., Тимершина И.Р. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;3:78-80. [Maslennikov AV, Yaschuk AG, Timersheina IR. The course of pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2014;3:78-80. (In Russ.).]
 9. Сухих Г.Т., Кесова М.И., Кан Н.Е. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология*. 2010;2:26-29. [Sukhikh GT, Kesova MI, Kan NE. Pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia after surgery on the uterus. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;2:26-29. (In Russ.).]
 10. Sukhikh G, Kogan E, Demura T, Kesova M, Kan N, Bolotova O, Martinov A, Ordgonikidze N. Uterine scar connective tissue disorganization and receptor alpha polymorphism in women with undifferentiated connective tissue disorders. *Scientific Program and Abstracts 57th Annual Meeting. Orlando (Florida)*. 2010;49.
 11. Демур Т.А., Коган Е.А., Донников А.Е. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика миометрия при несостоятельности рубца матки после кесарева сечения у женщин с признаками недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани. *Архив патологии*. 2012;3:18-21. [Demura TA, Kogan EA, Donnikov AE. Clinico-morphological and molecular genetic characteristics of the myometrium in insolvency uterine scar after cesarean section in women with signs of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. *Arkhiv patologii*. 2012;3:18-21. (In Russ.).]
 12. Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты и морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. *Земский Врач*. 2013;2:19:5-9. [Kerimkulova NV, Serov VN, Nikiforova NV. Influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on outcomes of pregnancy and childbirth: clinical aspects and morphological and immunohistochemical features of the placenta. *Zemskii Vrach*. 2013;2:19:5-9. (In Russ.).]
 13. Кесова М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6:2:81-84. [Kesova MI. The course of pregnancy and delivery in patients with connective tissue dysplasia. *Vestnik natsionalnogo mediko-hirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2011;6:81-84. (In Russ.).]
 14. Кудинова Е.Г., Карбышев И.А., Сорокина Е.А. Особенности течения ранних сроков беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. *Международный журнал экспериментального образования*. 2010;5:17-19. [Kudinova EG, Karbyshev IA, Sorokina EA. The course of early pregnancy in women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2010;5:17-19. (In Russ.).]
 15. Chetty ShP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders, Part 1: Disorders of the connective tissue, muscle, vascular, and skeletal systems. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66:699-709.
 16. Семенкин А.А., Дрокина О.В., Нечаева Г.И., Живилова Л.А., Женатов А.Б. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12:3:29-34. [Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes of the arteries. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013;3:29-34. (In Russ.).]
 17. Кудинова Е.Г., Гурченко Ю.В. Особенности здоровья новорожденных у матерей с мезенхимальной дисплазией и патологией системы гемостаза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011;5:97-98. [Kudinova EG, Gurchenko YuV. Features of health of newborns in mothers with mesenchymal dysplasia and hemostasis system disorders. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2011;5:97-98. (In Russ.).]
 18. *Микроскопическая техника: руководство*. Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. М.: Медицина. 1996;544. [Microscopic equipment: guide. Ed. Sarkisov DS, Perov YuL. Moscow: Medicina. 1996;544. (In Russ.).]
 19. Almog B, Shehata F, Aljabri S, Levin I, Shalom-Paz E, Shirm A. Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. *Placenta*. 2011;32:1:58-62. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.10.008>
 20. Милованов А.П. *Анализ причин материнской смертности*. М.: МВД. 2008;228. [Milovanov AP. *Analysis of the causes of maternal mortality*. Moscow: MVD. 2008;228. (In Russ.).]
 21. Кудинова Е.Г. Особенности строения и расположения плаценты у пациенток с мезенхимальной дисплазией. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;27:4:60-65. [Kudinova EG. Features of the structure and location of the placenta in patients with mesenchymal dysplasia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012;27:4:60-65. (In Russ.).]
 22. Глуховец И.Б., Милованов А.П. Функциональная морфология пуповины новорожденных при оперативном родоразрешении. *Архив патологии*. 2007;2:28-30. [Glukhovets IB, Milovanov AP. Functional morphology of newborn umbilical cord at operative delivery. *Arkhiv patologii*. 2007;2:28-30. (In Russ.).]
 23. Stollery N. Connective tissue disorders. *Practitioner*. 2013;257:1758:28-29.

Поступила 26.06.17