

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Н.И. Дуглас, Е.А. Борисова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ПРОБЛЕМЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Понятие «репродуктивные потери» включает в себя случаи материнской и перинатальной смертности, а также потери продуктов зачатия вследствие аборт и внематочной беременности.

Практически во всех регионах Российской Федерации сложилась весьма неблагоприятная демографическая ситуация, о чем говорят сухие цифры результатов переписи населения 2002 г.: численность населения на данном этапе составила более 145 млн. чел., что на 2 млн. меньше по сравнению с 1989 г. На таком неблагоприятном фоне главным приоритетом отечественной репродуктологии остается проблема невынашивания беременности.

Причинами прерывания беременности в I триместре, наряду с инфекцией, аутоиммунными нарушениями, пороками развития матки, стоят предшествующие аборты. Ещё в 1928 г. профессор В.С.Груздев называл снижение рождаемости «борьбой с материнством» и указывал, что она выливается в различные формы, главной из которых является искусственное прерывание беременности.

Несмотря на наметившуюся тенденцию к уменьшению их абсолютного числа с 5 млн. в 80-е годы до 1,9 млн. в 2000 г., тревожит факт роста числа абортов у первобеременных женщин. Практически каждый десятый аборт – это прерывание первой беременности, причем до 70% абортов приходится на возрастную группу 15-19 лет. Подростковый возраст является «золотым» для будущей матери в связи с тем, что состояние здоровья девочки и подростка в это время определяет её репродуктивный потенциал – возможность при вступлении в детородный возраст произвести здоровое потомство. В то же время Н.М.Пасман (1999), анализируя результаты анкетирования среди подростков, отмечает нарастание негативных социальных явлений в данной среде: раннее начало половой жизни (до 30% в возрасте 15,5 лет), восприятие сексуальной жизни в упрощенной форме, ослабление семейно-брачных отношений и отсутствие позитивных установок на сохранение репродуктивного здоро-

вья. В последние годы во всем мире отмечается рост сексуальной активности подростков, следствием чего являются случайные беременности, большинство из которых по тем или иным причинам завершаются аборт. Между тем подавляющее большинство женщин в последующем планируют зачатие и рождение ребенка, зачастую не учитывая исходов прерывания первой беременности. Однако следствием аборта, наряду с эндокринными нарушениями, бесплодием, воспалительными заболеваниями гениталий, наступает привычное невынашивание беременности.

Анализируя проблему аборта, Национальный институт демографических исследований Франции вынужден был заключить, что «феномен аборта – это некая социальная константа, которая мало чувствительна к различным законодательствам».

По данным Коллегии МЗ РФ (2004), ежегодно в стране почти каждая пятая желанная беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем, общее количество которых составляет 180000 в год, из них неразвивающаяся беременность обуславливает 45-88,6% всех случаев ранних самопроизвольных выкидышей. В конечном счете формируется патологическая цепочка, последним звеном в которой является факт снижения в течение каждых пяти лет на 20% числа женщин, способных родить ребенка.

В этой связи особенно актуально стоит вопрос о сохранении и физиологическом развитии беременности в супружеских пар, желающих иметь детей. Решение проблемы синдрома потери плода (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш) считается одной из наиболее приоритетных задач современного акушерства и гинекологии, так как является важной частью программы, направленной на улучшение репродуктивного здоровья населения. Кроме того, неразвивающаяся беременность и самопроизвольные аборты в ряде регионов России и некоторых республиках СНГ удерживают лидирующие места в структуре материнской смертности до 28 недель беременности в связи с развитием тяжелых кровотечений.

Природа замирания беременности и спорадического самопроизвольно-

го аборта чрезвычайно разнообразна и не всегда четко обозначена и ясна, а это, в свою очередь, затрудняет поиск методов прогнозирования и оптимального лечения данных пациенток.

Проблема невынашивания определяется множеством факторов, среди которых выделяют генетические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, пороки развития гениталий, экстрагенитальные заболевания, осложненное течение беременности, причем они могут действовать последовательно или одновременно.

Причинами внутриутробной гибели зародыша могут быть гаметопатии, к проявлениям которых относятся мутации и хромосомные aberrации, а также эмбриопатии, возникшие в результате воздействия неблагоприятных факторов среды в критические периоды развития и формирования зародыша. Любое нарушение репродуктивной функции, при которой имеет место нарушение фолликулогенеза, может привести к увеличению числа аномальных гамет, что ведет к нарушению эмбрионального развития и повышению частоты гибели эмбриона на ранних стадиях развития. Установлено, что более 40% спонтанных абортов обусловлены хромосомными aberrациями, причем частота хромосомной патологии выше у женщин с привычным невынашиванием в ранние сроки беременности. Исследования, проведенные И.А. Саловым (1998), показали, что хромосомные аномалии при неразвивающейся беременности в I триместре составляют 52%, из которых аутосомные трисомии составляют 56,7%, X-моносомии – 15,4%, полиплоидии – 23,1%, структурные аномалии – 4,8%. В этой связи синдром потери плода в первой половине I триместра беременности рассматривается как проявление естественного отбора.

У женщин с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами в анамнезе отмечается высокий уровень экскреции яичниковых и/или надпочечниковых андрогенов. По данным ряда авторов, у 37,9% женщин, страдающих невынашиванием беременности, наблюдается преждевременная лютеинизация неовулировавшего фолликула. По мнению В.

Fisch и соавт. (1989), гипопункция желтого тела при невынашивании беременности может быть и первичной, т.к. возраст желтого тела запрограммирован на клеточном уровне и инициируется во время овуляции. Большая роль (21-48% среди гормональных нарушений) в этиологии невынашивания беременности придается гиперандрогении. Недостаточность яичников может формироваться и вследствие хронических воспалительных заболеваний половых органов. По-видимому, это обусловлено нарушением рецепции гонадотропинов гранулезными клетками фолликула и соответствующего повреждения овариального стероидогенеза.

По данным Н.М. Мамедалиевой, С.Ш. Исеновой (2001), более чем у 60% пациенток с невынашиванием в биоптате хориона и цервикальном канале выявляется условно-патогенная и/или патогенная бактериальная флора, наличие микробных ассоциаций. Хотя исследования А.Р. Махмудовой и соавт. (2001) показали, что из года в год прослеживается тенденция к снижению частоты микоплазмоза, токсоплазмоза и хламидиоза, но увеличивается число беременных, инфицированных вирусами, причем наиболее неблагоприятным прогностическим фактором является инфицирование вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом. Повреждение рецепторного аппарата эндометрия вследствие искусственного аборта приводит к дополнительному риску инфицирования эндометрия и последующим гормональным нарушениям.

Следует отметить, что до настоящего времени частота невыясненных причин преждевременного прерывания беременности остается достаточно высокой: 12-41,2%. Около 80% так называемых «необъяснимых» потерь беременности связано с иммунологическими факторами. О.Ф. Серова и соавт. (1999) указывают на то, что такие неблагоприятные факторы, как воспалительные заболевания, эндокринные нарушения, патологические аутоиммунные процессы, вызывают резкие нарушения в продукции важных для нормального эмбриогенеза регуляторных антител в организме матери, что может приводить к гибели эмбриона. По данным различных авторов, антифосфолипидный синдром (АФС) встречается у женщин с привычным невынашиванием беременности в 27-42% случаев. Наряду с тем, что АФС способствует развитию хронического ДВС-синдрома в ранние сроки беременности и, таким образом, на-

рушаются нормальные процессы имплантации, формирования плаценты, роста и развития эмбриона и плода, в литературе широко обсуждается вопрос прямого повреждающего действия антител к фосфолипидам на синцитиотрофобласт с последующим развитием первичной плацентарной недостаточности (ПН).

Помимо различных нарушений в женском организме необходимо учитывать возможную роль мужского фактора в невынашивании, в частности при внутриутробной гибели плода или эмбриона. И.А.Салов и соавт. (2000) в качестве одной из возможных причин неразвивающейся беременности приводят патоспермию. Выявлено, что длительно текущий воспалительный процесс уrogenитального тракта приводит к снижению содержания в эякуляте полноценных сперматозоидов со стабильным содержанием ДНК на фоне появления незрелых и патологических или разрушенных мужских половых клеток с аномальным числом ДНК, что приводит к хромосомным аномалиям плодного яйца и его гибели.

Несмотря на мультифакторность синдрома потери плода, одним из основополагающих патогенетических механизмов его реализации является первичная ПН. Проблема формирования ПН на ранних этапах развития беременности остается весьма актуальной и трудной. Первичная ПН развивается в ранние сроки беременности (до 16 нед) в период имплантации, на ранних этапах развития плаценты и эмбриогенеза, под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных факторов, воздействия окружающей среды и др.

Большую роль в развитии первичной ПН играют метаболические и газообменные нарушения в эндометрии, ферментативная недостаточность децидуальной ткани (при гипопункции яичников, атрофических, воспалительных изменений эндометрия), которая осуществляет трофику плодного яйца.

Первичная ПН проявляется нарушениями анатомического строения, расположения и прикрепления плаценты, дефектами васкуляризации, нарушениями созревания хориона, что может обусловить его разрастание и развитие аномалии плаценты.

В качестве начального звена в развитии первичной ПН считают недостаточность инвазии цитотрофобласта, нарушение маточно-плацентарного кровотока, некоторые варианты незрелости ворсин. Возникает неполноценность васкуляризации и развития хориального дерева, отставание в фор-

мировании котиледонов, что приводит к снижению функциональной способности плаценты. Дальнейшее развитие беременности характеризуется замедлением созревания ворсин, задержкой и диссоциацией в их развитии. Из-за наличия незрелых терминальных ворсин осуществляется неполноценный метаболизм и снижается синтез гормонов.

По мнению О.Н. Аржановой (2000), основным патогенетическим механизмом формирования первичной ПН является гипоксия миометрия, развивающаяся в результате гемодинамических нарушений в матке. Таким образом, создаются неблагоприятные условия для развития трофобласта и питания эмбриона, что приводит к прерыванию беременности в первом триместре.

Среди многообразных причин спонтанных ранних выкидышей дефектное развитие гемохориальной плацентации и отсутствие гестационных изменений в спиральных артериях матки впервые описано Т.У. Khong, J.M. Pearce, W.B. Robertson (1987, 1992)], Т.У. Khong, J.M. Pearce (1987) [87], когда в качестве главной причины выкидыша ими обнаружено снижение колонизации или инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в СА, что впоследствии нашло подтверждение в исследованиях R.Bulla (1999). Однако по данным J. Hustin, E. Jauniaux, J.P.Schaaps (1990), причина ранних спонтанных аборт в 57% случаев заключается в ранних дефектах имплантации по типу редукции трофобластических колонн, истончения и дисконфигурации трофобластического щита, а также накопления депозитов фибриноида в редуцированном межворсинчатом пространстве. Авторы акцентируют внимание на уменьшении числа цитотрофобластических пробок внутри просвета спиральных артерий и редкости ICT в составе d.basalis. В большинстве эндометриальных сегментов они выявили неполные гестационные изменения при сохранении гладких мышц. Финальные нарушения выражались в отсутствии кровотока в межворсинчатом пространстве. При этом авторами отмечено наряду с редукцией цитотрофобластической инвазии в 43% случаев наличие хромосомных аномалий и только в 3% – антенатальные инфекции. В то же время при аналогичном исследовании M.Z. Michel и соавт. (1990) у женщин с привычными ранними выкидышами в 50% выявили спиральные артерии с сохранением эндотелия, эластомышечных структур и явно

скудной инвазией ICT и VCT в их эндометриальные сегменты. В 100% случаев это сочеталось с хромосомными нарушениями и появлением лимфоцитотоксических антител в крови матери.

Морфологические исследования при синдроме потери плода в первом триместре демонстрируют сложные структурные изменения клеток плаценты и децидуальной ткани, которые сводятся к развитию выраженных воспалительных изменений, фибриноидного некроза, тромбозу кровеносных сосудов, глубокому расстройству микроциркуляции и апоптозу клеток трофобласта, эндотелия и децидуальной ткани. По мнению О.Ф.Серовой, А.П. Милованова (2001), для диагностики доминирующей причины неразвивающейся беременности важна оценка изменений ворсин ранней плаценты, которая после гибели эмбриона остается ещё длительное время единственным «свидетелем» дальнейших событий в хориальном мешке и окружающем его эндометрии. Именно здесь находит отражение основной патогенетический момент неразвивающейся беременности – первоочередность остановки фетоплацентарного кровотока при продолжающемся маточно-плацентарном кровообращении. Морфологический анализ соскобов из полости матки при неразвивающейся беременности демонстрирует следующие патоморфологические причины, приводящие к остановке развития или отсутствию эмбриона: воспалительные, эндокринные, аутоиммунные, хромосомные и сочетанные, причем во всех случаях длительная задержка продуктов зачатия в полости матки объясняется продолжением маточно-плацентарного кровотока и последующим выживанием.

На протяжении ряда лет внимание многих исследователей направлено на изучение проявлений ранней ПН на организменном, органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях в I триместре. Исследования показали, что ранняя ПН проявляется комплексом неспецифических и специфических нарушений в системе мать-плацента-плод. Несмотря на обилие клеточных реакций, регулируемых в процессе адаптации, основными для поддержания гомеостаза признаны биосинтез белка и биоэнергетика плаценты. В свою очередь эти процессы тесно связаны с обменом липидов, а также с рядом ферментов, контролирующих пути метаболизма.

Нарушения липидного компонента мембраны клетки приводят к угнетению активности аденилатциклазы и

извращению процессов гормонорегуляции, что ведет к изменению биоэнергетики плаценты и может быть одним из патогенетических механизмов возникновения и развития ПН. Основу строения мембраны составляет бислой липидов, в который погружены белковые молекулы. Липидный бислой выполняет функцию барьера, отделяющего содержимое клетки и клеточных органелл, и матрикса для погружения белковых молекул. Текучесть и состав липидов мембран влияют на активность мембранных белков, ферментов, клеточную рецепцию. Эритроцитарные мембраны являются удобным объектом изучения, так как в зрелых эритроцитах ЖК не образуются *de novo* на протяжении его жизни, а состав ЖК в них отражает метаболизм липидов, их состав и в мембранах других клеток, в том числе и в плаценте и в ПЛ матки. То есть эритроциты несут информацию о метаболизме и морфофункциональном состоянии различных клеток в организме женщины еще до беременности, что очень важно для оценки преморбидного фона, который может обусловить будущее осложнение беременности и развитие ПН.

В этой связи было проведено ряд работ по изучению процессов, касающихся состава ЖК эритроцитарных мембран, отражающих жирнокислотный состав всех клеток организма беременной и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Физиологическое течение беременности закономерно сопровождается выраженной модификацией липидов клеточных мембран, которая реализуется увеличением содержания полиненасыщенных жирных кислот, активацией фосфолипазы A2 и других ферментов, что позволяет изменить состав липидного бислоя мембран, тем самым поднять функциональную активность клетки в целом. Модификация липидов биомембран при этом сопровождается относительным увеличением свободно-радикального окисления липидов на фоне сохранения или повышения активности антиоксидантной системы. Активация реакций ПОЛ поддерживает повышенный синтез эйкозаноидов, столь необходимых в регуляции гомеостаза во время беременности. Цикл арахидоновой кислоты остается сбалансированным, коэффициент эффективности метаболизации полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах остается на относительно высоком уровне, хотя и заметно снижается. Установлено, что при патологической беременности, в частности

при гестозах и ПН, тяжесть заболевания коррелирует с интенсификацией ПОЛ. Исследования Х.Б. Кокашвили (2002) показали, что качественный состав жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов, отражающий жирнокислотный состав всех клеток организма, у женщин с самопроизвольным абортom и неразвивающейся беременностью, значительно изменяется за счет снижения количества арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что вело к снижению активности антиоксидантной защиты (АОЗ). Наблюдался выраженный дефицит линолевой и арахидоновой ЖК. Более того, предложено использовать определение функциональной активности мембран, в частности эритроцитов, в ранней диагностике нарушений гомеостаза фетоплацентарного комплекса. Установлено, что самопроизвольный аборт и неразвивающаяся беременность являются декомпенсированной формой первичной ПН, в основе которой лежат нарушения процессов имплантации и плацентации с изменением активности рецепторов клеточных мембран к гормонам репродуктивной системы.

Однако несмотря на столь интенсивное изучение состава мембран и процессов ПОЛ, отсутствуют сведения о состоянии липидного состава клеточных мембран у женщин, имевших репродуктивные потери в анамнезе, хотя подобное исследование, возможно, принесет новое понимание причин повторных репродуктивных потерь.

Процессы ПОЛ в клетке связаны с повышением проницаемости клеточных мембран, в том числе и мембран лизосом. Лизосомы представляют собой внутриклеточные органеллы, снабженные большим набором гидролитических ферментов и окруженные белково-липидной мембраной. Согласно современным данным, лизосомы участвуют в процессе оплодотворения яйцеклетки, эмбриональном развитии, обуславливают секрецию целого ряда гормонов, составляют центральное звено внутриклеточного пищеварения, освобождают клетку от балластных веществ, являются начальным моментом посмертного аутолиза клеток и тканей, представляя собой, таким образом, и «повивальную бабку» и «могильщика» организма. Образование лизосом в различных клетках происходит как из пузырьков Гольджи, так и при непосредственном участии эндоплазматического ретикулаума. В настоящее время известно порядка 80 лизосомальных ферментов, которые осуществляют процесс внутри- и вне-

клеточной деградации биологических макромолекул. Непременными условиями для оптимальной функции лизосом являются целостность и жидкое состояние лизосомной мембраны. Функциональная активность лизосом определяется двумя основными факторами: состоянием лизосомной мембраны и активностью ферментов. Лизосомы разных органов входят в единую лизосомную систему организма и подчиняются общим регуляторным влияниям, воздействуя также и друг на друга. Лизосомные ферменты в плазме крови, компонентный состав которой является интегральным отражением процессов, протекающих в организме и в матке, определяет защитно-приспособительный механизм, регулирующий ферментативную активность плазмы крови, осуществляя реципрокное торможение активности одного фермента лизосом другим. В лизосомах матки функционирует ауторегуляторный механизм, позволяющий усиливать степень фиксации фермента в органеллах и снижать степень проницаемости лизосомных мембран при возрастании общей активности энзима, что, несомненно, во-первых, предохраняет ткани матки от «штормовой» ферментной деструкции и, во-вторых, стимулирует пролиферативные процессы.

Установлена зависимость активности лизосомальных энзимов в плазме крови от фазы менструального цикла. В плазме крови активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и β-D-глюкуронидазы увеличивается от фазы пролиферации к фазе секреции. Однако до сих пор не ясно, что происходит с эндометриальными энзимами лизосом во время менструации. Как известно, в этот период происходит отторжение клеток функционального слоя эндометрия после падения уровня эстрогенов и прогестерона. Считают, что начиная с 25-го дня менструального цикла эндометрий претерпевает постепенную инволюцию и затем отторгается. Этот процесс опосредуется ферментами лизосом. Предменструальное снижение содержания прогестерона в плазме совпадает с нарушением целостности мембран лизосом и высвобождением кислых гидролаз. Это приводит к разрушению ферментами железистого эпителия, предцидуальных клеток стромы и местных кровеносных сосудов. Низкий уровень прогестерона, повреждение оболочек эндотелиальных клеток и острое воспадение эндометрия в позднюю стадию фазы секреции маточного цикла, вероятно, обуславливают опосредо-

ванную простагландинами спастическую реакцию сосудов и тромбоз, приводящий к местной аноксии ткани, некрозу функционального слоя эндометрия и собственно менструации. Имеются различные данные о повышении проницаемости лизосомных мембран и приливе энзимов в межклеточный соединительный комплекс железистого эпителия. Возможно, в процессе менструального отторжения эндометрия происходит координация деятельности лизосом и развитие при участии их процессов апоптоза клеток эндометрия. На основании уже имеющихся данных об изменении функции лизосом в тканях женских половых органов можно предположить, что лизосомный аппарат находится прямо или непосредственно под влиянием гормонов яичников.

Значение лизосом в процессах оплодотворения и имплантации достаточно глубоко изучено. Предполагают, что при оплодотворении происходит распад лизосом и освобождение их ферментов, а также целого набора ферментов других органелл, активизирующих биохимические реакции в яйцеклетке.

Ряд авторов считает, что трофобласт бластоцисты выделяет огромное количество протеолитических, гликолитических и других ферментов, которые «растворяют» ткани слизистой матки. Бластоциста активно внедряется между эпителиальными клетками эндометрия и, в конечном счете, располагается внутри стромы. Этот процесс характеризуется специфическими, морфологическими и метаболическими изменениями, способствующими клеточному росту и дифференциации. Однако существует мнение о том, что на ранних стадиях имплантации трофобласт не обладает выраженными цитолитическими свойствами, а разрушению слизистой оболочки матки в месте имплантации способствуют процессы аутолиза, связанные с активной деятельностью лизосом самого маточного эпителия. У лабораторных животных признана важность эндометриальной эпителиальной эндцитотозной активности во время имплантации бластоцисты. Предполагают, что под контролем прогестерона лизосомы путем эндоцитоза переваривают эндоцитозные макромолекулы и, транспортируя продукты их метаболизма, влияют на «молекулярную окружающую среду» бластоцисты или передают важную информацию для имплантации бластоцисты, что предотвращает отторжение. Исследования протеолитической активности бласто-

цисты и матки мышей показали, что наивысшая активность ферментов выявлена в маточном эпителии, а активность β-глюкуронидазы держится на высоком уровне у зародыша до трех дней и затем резко снижается. Интересные данные получены по распределению и количеству лизосом у эмбриона и в матке крысы. Были выявлены лизосомы в клетках трофобласта, особенно на границе прикрепления к матке, и если до прикрепления клетки трофобласта округлые, то в начале имплантации они уплощаются и в них появляются лизосомы. Таким образом, можно считать, что в месте контакта трофобласта и маточного эпителия происходит своеобразное «саморазрушение» слизистой оболочки матки, вызванное активацией протеолитической и глюкозидазной активности лизосом. Но до конца эти процессы взаимодействия бластоцисты и ткани матки при имплантации остаются не изученными.

На ранних сроках беременности вблизи свободной поверхности синцития концентрируются первичные лизосомы, а фибробласты соединительной ткани ворсин хориона характеризуются невысокой активностью ферментов, что свидетельствует об их низкой метаболической активности. Наивысшей ферментативной активностью обладают клетки цитотрофобласта. Ткань цитотрофобласта значительно превосходит по активности ряда ферментов клетки печени. Первичный трофобласт активно выделяет протеолитические ферменты. Полнота и глубина инвазии определяются, главным образом, литической способностью трофобласта. Пролиферация и инвазия трофобласта являются примером строго дозированного и нацеленного на определенный объект «опухолевого» роста. Наивысшая ферментативная активность цитотрофобласта выявлена в ранние сроки беременности. Активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в плацентарной ткани прогрессивно снижается со сроком беременности. Активность β-глюкуронидазы сначала повышается, затем возвращается к исходному. Интересно исследование активности β-глюкуронидазы плаценты в первом триместре беременности и при пузырном заносе - показано, что при последнем активность этого фермента в ткани резко снижается по сравнению со здоровой плацентой. Установлено, что воздействие на плод в период его внутриутробного развития веществами, блокирующими те или иные лизосомные ферменты, приводит к нарушениям процессов эмбрио-

генеза и возникновению врожденных уродств.

Изменение активности лизосомальных энзимов играет важную роль в патогенезе осложнений беременности. Потери беременности в I триместре связаны, по мнению патоморфологов, со снижением активности цитотрофобласта. Недостаточность I волны инвазии трофобласта приводит к ранним спонтанным абортam, неразвивающейся беременности и другим ее осложнениям впоследствии.

Исследования А.Е.Кима (2002) показали, что при осложнениях в первом триместре беременности происходит снижение активности ферментов лизосом в плазме крови, тканях хориона и ложа, а также повышение проницаемости мембран лизосом. Данное снижение ферментативной активности в тканях хориона, наряду с повышением проницаемости мембран лизосом, возможно, является одной из причин развития первичной ПН и невынашивания беременности в ранние сроки. Однако он не исключает того, что этот механизм может носить защитно-приспособительный характер. В то же время отсутствуют сведения о состоянии энзимного гомеостаза у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, несмотря на достаточную изученность ферментативной активности ACE и GLU при неразвивающейся беременности и ранних самопроизвольных выкидышах, что препятствует разработке методов профилактики и коррекции выявленных нарушений и не используется в качестве прогностического и диагностического критериев оценки полноценности адаптационно-гомеостатических реакций ФПС.

По-прежнему неясны биохимические аспекты программированной клеточной гибели (ПКГ), в частности участие лизосом и их роль в ранние сроки беременности. Апоптоз является одним из основных механизмов эмбрионального и онтогенетического развития, определяющий различные морфо-, гисто- и филогенетические процессы развития эмбриона. Нарушение процессов апоптоза в эмбриогенезе – спонтанное или индуцированное внешними тератогенными воздействиями, приводящее к внутриутробной гибели плода, врожденным уродствам или различным его заболеваниям, также невозможно без познания физиологических и патологических инициальных адаптационно-гомеостатических реакций ФПС, изучения основных потенциальных регуляторов blastogenesis.

Стабильно высокая частота и мно-

гофакторность синдрома потери плода, её повторяемость, характер осложнений для матери диктуют необходимость разработки новых методов профилактики, лечения и реабилитации данного осложнения беременности.

Анализ литературы убедительно доказывает, что у женщин с неразвивающейся беременностью патологическое состояние, именуемое синдромом погибшего плода, является классическим примером одновременного нарушения факторов гемостаза, иммунитета, контрактильности миометрия. На основании этого терапия неразвивающейся беременности должна быть направлена на коррекцию всех развившихся отклонений при данной патологии. Кроме того, необходимо учитывать, что формирование внутриутробного неблагоприятного начала начинается на этапе формирования микроокружения эмбриона человека, то есть экстраэмбриональных структур, опережающих в своем развитии зародыш и эмбрион, что впоследствии приводит к неполноценному строению и функционированию ФПС. Перспективы дальнейших исследований связаны с расширением возможности диагностики состояния зародышевых и экстраэмбриональных структур с первых недель беременности, прогнозирования ранней ПН, ранним началом профилактических и лечебных мероприятий.

Как метод профилактики синдрома потери плода A. Malinowski et al. при отягощенном анамнезе было предложено проводить аллоиммунизацию лимфоцитами отца. Весьма перспективной представляется коррекция лизосомальных ферментов, регулирующих развитие клетки и её программируемой гибели; коррекция микроциркуляции и трофики, а также наиболее раннее начало использования традиционных методов: полноценное, сбалансированное по ингредиентам и калоражу питание; суммы токоферолов; прокаротиноидов; транс и параплацентарная оксигенация; коррекция микробиоценоза генитального тракта.

Таким образом, получение весьма ценной информации о состоянии материнского организма, в частности о патологических изменениях спиральных артерий ПЛ матки, которые являются конечными отделами артериальной системы матери, является весьма актуальным для понимания большинства проблем нарушений состояния всей фетоплацентарной системы. В маточно-плацентарной области сфокусированы многие аспекты эндокринных и реологических нарушений в

организме матери, что диктует целесообразность более широкого и тщательного морфологического изучения матки в тех ситуациях, когда это возможно.

Остаются малоизученными вопросы морфофункциональных особенностей ПЛ матки и изменения гемодинамики фетоплацентарной системы в I триместре беременности при невынашивании беременности, а также влияние генитальной инфекции на взаимообусловленность структурных преобразований ПЛ матки и тканей последа при данной патологии.

Таким образом, все вышеизложенное обуславливает актуальность дальнейшего исследования морфофункциональных особенностей хориально-го/плацентарного ложа матки и хориона/плаценты в сопоставлении с цитохимическим и сонографическим исследованиями у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, что, возможно, позволит выяснить не только патогенез невынашивания, но и проводить своевременную целенаправленную коррекцию нарушенных метаболических процессов и функций органа.

Резюме. Обзор данных литературы показал отсутствие единых взглядов на патогенез ранней ПН и невынашивания как её следствия.

Перспективны, но не систематизированы и разобщены сведения:

- о системе антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов, тесно связанной с состоянием клеточных мембран хориального/плацентарного ложа матки, хориона/плаценты у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе;

- о состоянии энзимного гомеостаза, включающего определение лизосомальных энзимов в сыворотке крови, хориальном/плацентарном ложе матки, хорионе/плаценте у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе.

Практически неизвестны в силу единичных опубликованных работ данные:

- о клеточных аспектах формирования ранней ПН и синдрома потери плода;

- о роли хориального/плацентарного ложа матки в функциональной системе мать-плацента-плод при синдроме потери плода;

- об оптимальных сроках и характере профилактических предгравидарных мероприятий с целью предупреждения развития повторных репродуктивных потерь.

(Полная библиография к статье находится в редакции журнала)