

А.Д.МАКАРИЧЕВА

*К*омплексная
лабораторная
оценка
течения
беременности

МЕДИЦИНА · 1982

А.Д.МАКАРИЧЕВА

Комплексная
лабораторная
оценка
течения
беременности



ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»,
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1982

Современное клиническое акушерство располагает многообразными методами достаточно эффективной терапии осложненных беременностей. Вместе с тем частота неблагоприятных исходов беременности остается еще значительной, и акушер не может гарантировать каждой женщине благополучное завершение этого физиологического процесса.

Клинический опыт показывает, что результаты любой терапии определяются двумя моментами. Во-первых, наиболее эффективна терапия, направленная на основные звенья патогенеза, во-вторых, эффективность ее тем выше, чем раньше она применяется. Поскольку в основе многих нарушений течения беременности лежит патология, связанная с иммунологическими процессами, своевременное воздействие на эти процессы во время беременности предотвращает неблагоприятные исходы в 6 раз чаще, чем все другие мероприятия [Волкова Л. С., Сидельникова В. М., 1976].

Прогноз и доклиническая диагностика осложнений беременности в настоящее время встречаются значительные трудности, что связано с отсутствием точных и простых методов оценки иммунологического статуса материнского организма.

Мы исходим из ранее высказанного нами положения о том, что иммунологический ответ не обязательно должен оцениваться по всему комплексу специфических реакций организма, связанных с взаимодействием клеток лимфоидной системы и антигена, выработкой антител, иммунных комплексов. Цепь физико-химических изменений, характерных для беременности, может быть использована для оценки иммунологического статуса организма [Макаричева А. Д., 1979]¹. На этом основании мы считаем возможным предложить для клинического применения метод иммунограммы, с помощью которой в течение ряда лет изучался патогенез основных осложнений беременности. Было установлено, что их развитие подчинено основным общим закономерностям патофизиологии, вскрытым отечественными физиологами (Н. Е. Введенский). Эти закономерности проявляются в виде основных типов ответных реакций организма на антигенное воздействие со стороны плода в условиях патологии: усиленного иммунологического ответа, иммунологического паралича и «ультрапарадоксального» иммунологического ответа (аллергии).

Прикладной аспект результатов исследований оказался позитивным: использование комплексной иммунограммы позволило прогнозировать и диагностировать в доклинической стадии нарушения течения беременности, а также положить основу патогенетического лечения осложнений.

¹ По поводу данного суждения могут существовать различные точки зрения (прим. ред.).

Настоящая монография посвящена клиническим вопросам, однако, поскольку метод оценки иммунологического статуса организма не является традиционным и с ним еще не ознакомлена широкая медицинская общественность, возникает необходимость краткого повторения в 1-й главе настоящего издания некоторых основных теоретических положений.

В книге предлагается сокращенный вариант комплексной иммунограммы, технически более простой, что делает доступным его использование в широкой клинической практике.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что автор является сторонником той точки зрения, согласно которой определенные иммунологические сдвиги в организме отражают физико-химические процессы, происходящие в нем. Следовательно, эти процессы при строго определенном контроле могут служить своеобразным зеркалом иммунологических реакций в организме беременной.

Поскольку иммунологические сдвиги нередко ведут к неблагоприятным исходам беременности, прогнозирование их течения на основании результатов исследования физико-химических процессов, которые могут быть легко количественно измерены в любой клинической лаборатории, имеет большое значение для решения важных задач практической медицины.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСЛОВНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ АДЕКВАТНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

В физиологических условиях иммунная система испытывает наибольшее напряжение во время беременности. П. Д. Горизонтов (1976) относит беременность к категории крайне тяжелых воздействий на организм.

Долгое время бытовало мнение (да и сейчас некоторые исследователи пытаются отстаивать эту точку зрения) о том, что иммунологическая сущность процессов беременности представляет собой состояние толерантности (неотвечаемости) организма матери по отношению к антигенам плода. Такое положение связано с недостаточной характеристикой ответной реакции организма на определенную дозу поступающих в его внутреннюю среду антигенов.

Для более точной оценки явлений, протекающих под воздействием антигенов, считаем целесообразным пользоваться определением адекватности реакции. Под адекватной иммунологической реакцией мы понимаем иммунологический процесс, при котором активация всех функциональных механизмов системы иммуногенеза, пропорциональная дозе антигена, приводит к полному разрушению и обезвреживанию антигенного соединения без каких-либо признаков нарушения общего состояния организма в целом. Без этого критерия трактовка данных, выявляемых только по уровню реакции организма, представляется весьма затруднительной, так как в физиологических условиях сила ответной реакции соответствует силе раздражителя. В иммунологических процессах закономерности ответной реакции установлены многими исследователями [Выгодчиков Г. В., 1955; Фонталин Л. Н., 1964; Купчинская Ю. К., 1967], и потому особое значение придается определению дозы антигена, попадающего во внутреннюю среду организма [Ковалев И. Е., Сергеев П. В., 1974].

Патология возникает только в том случае, когда ответная реакция организма неадекватна воздействию повреждающего фактора. При повторяющемся или продолжающемся воздействии антигена вслед за нормальной ответной реакцией, адекватной воздействию, развивается усиленный ответ, сменяющийся стадией, которая характеризуется отсутствием ответа на воздействие прежней дозы антигена. Заключительной стадией процесса может являться такой иммунологический ответ, когда даже малое дополнительное действие антигена при определенных условиях вызывает ответную реакцию чрезвычайной силы, явно превосходящую степень воздействия.

Наиболее глубокое теоретическое развитие классические положения физиологии и патофизиологии в области иммунологии получили в работах П. Ф. Здродовского. На примере иммунологических реакций к чужеродному белку были показаны проявление сопряженности возбuditельно-тормозных процессов иммуногенеза и правило суммации раздражений. П. Ф. Здродовский и Г. А. Гурвич (1972) установили «правило физиологических интервалов» с определением продолжительности отдельных стадий иммунологического процесса и показали, что все живые клетки способны аккумулировать повторные раздражения. При этом в функции иммунокомпетентных клеток эти стадии прослеживаются *in vivo* и *in vitro* [Здродовский П. Ф., 1974].

Применительно к беременности, как показала Л. Т. Кожухарова (1974), условия для возникновения патологии формируются только тогда, когда реакция организма качественно или количественно превышает физиологические пределы и нарушает иммунный гомеостаз в системе мать — плод. Однако и в исследованиях Л. Т. Кожухаровой не определено понятие адекватности и «физиологические пределы» реакции рассматриваются без учета количества антигенов, проникающих во внутреннюю среду материнского организма.

Это и понятно, так как определить весовую дозу антигена, проникшего в организм, можно только в экспериментальных исследованиях. В клинических условиях даже при инфекционной патологии, когда подсчитывается число микробных тел в кровотоке, не удается определить количество выделяемых микроорганизмами токсинов и микроорганизмов, задерживающихся в тканях.

Идентификация присутствующего во внутренней среде чужеродного соединения химическими методами невозможна даже теоретически, так как многообразие химических соединений, вызывающих иммунологическую реакцию, практически бесконечно, если учесть индивидуальные свойства антигенных субстанций всех живых существ. Поэтому для выявления количества и характеристики антигенов во внутренней среде следует идти по пути поиска информативных косвенных химических тестов, которые, как показывает опыт, позволяют с большой долей вероятности оценить результат воздействия антигенов и при сопоставлении с показателями реакции прогнозировать формирование иммунологических процессов определенного типа.

Индивидуальная антигенная специфичность организмов внутри одного и того же вида связана с полисахаридами. Это удалось показать как при изучении химической природы тканевых антигенов [Medawar P. B., 1958; Kandutsch A. A., 1961; Shulman N. R., 1968; Орс Ж., Доссе Ж., 1975], так и при изучении групповых (ABO) и типовых (M и N) антигенов эритроцитов [Гостев В. С., 1964; Косяков П. Н., 1965]. Последние, дополняя основные тканевые антигены, участвуют в формировании инди-

видуальной иммунологической специфичности. Полисахариды различного происхождения являются полноценными антигенами и дают *in vitro* видимые феномены преципитации после соединения с антителами. Классические антигенные свойства проявляют полисахариды, имеющие большую относительную молекулярную массу (не менее 140 000), но низкомолекулярные компоненты (олигосахариды) могут блокировать активный центр антитела, и образовавшийся комплекс обладает свойством стимулировать пролиферацию специализированных клеток — лимфоцитов [Бернет Ф., 1971; Гольцман Г. В., 1976; Попиванов Р. и др., 1977]. Ведущая роль в определении иммунологической специфичности полисахаридных антигенов принадлежит урановым кислотам [Гостев В. С., 1959; Оводов Ю. С., Васьковский В. Е., 1968], и введение кислых групп в бензолное кольцо увеличивает иммуногенность.

Если иммунологические процессы, возникающие в ответ на введение в организм белкового антигена, — это частный случай белкового обмена [Здоровский П. Ф., 1963], то можно думать, что проникновение во внутреннюю среду полисахаридного антигена вызывает существенные изменения в обмене полисахаридов.

Во внутренней среде любой антиген может находиться в трех состояниях, вызывая различные процессы в организме: 1) свободно циркулирующий в кровотоке и оказывающий при этом минимальное действие, но сохраняющий к этому способность до тех пор, пока за счет ферментативной деполимеризации не потеряет свойств антигена; 2) в связи с сывороточным белком, т. е. частично инактивированный, но при выпадении в осадок в комплексе антиген-антитело обладающий способностью к повреждающему действию и 3) локализованный в тканях, в частности на клетках крови, и вызывающий нарушение метаболизма и функций клеток, т. е. их повреждение. Между соотношением трех состояний антигена во внутренней среде выявлены определенные взаимосвязи, влияющие на исход иммунологического процесса.

При оценке дозы присутствующих во внутренней среде антигенов важно определить не только общее их количество, но и соотношение трех названных компонентов. Кроме того, при оценке количества несвязанных антигенов в кровотоке важно иметь представление об их размерах и свойствах, так как клеточные антигены иммунизируют организм, неклеточные легче парализуют систему иммуногенеза.

Имея целью разработку патогенетической коррекции иммунологических процессов в организме беременной, мы начали свои исследования с многофакторной оценки иммунологического статуса и выработали комплексную иммунограмму, включающую характеристику трех компонентов, определяющих исход любого иммунологического процесса: количественную и качественную характеристику присутствующих во внутренней среде

несвязанных антигенов, характеристику степени связывания антигенов сывороточным белком и тканями организма и выраженность ответной реакции.

Учитывая сложности обнаружения антигенов во внутренней среде организма, мы обратились к косвенным показателям, которые можно использовать для получения представления о присутствии антигенов. Поскольку антигенные различия между организмами матери и плода в основном определяются полисахаридами, были использованы тесты, позволяющие судить о количестве полисахаридных соединений в организме в различном их состоянии — несвязанные, связанные с белком сыворотки крови и локализованные в тканях. Как показал опыт, результаты применения этих тестов в клинических условиях на большем числе наблюдений и наша трактовка их позволяет с большой долей вероятности прогнозировать основные нарушения течения иммунологических процессов во время беременности.

Показатели иммунологической реакции организма. Использование в качестве одного из показателей реакции величины венозно-капиллярной разницы в содержании лимфоцитов (ВКР лимфоцитов) основано на том, что лимфоидные скопления в околососудистых зонах подкожной клетчатки, являющиеся частью лимфатической системы [Фонталин Л. Н., 1964], принимают активное участие в гомеостатических процессах. При появлении в организме источника антигенов, поступающих в общий кровоток, начинаются процессы пролиферации лимфоидных элементов в этих зонах, выявляемые не только по числу клеток, но и по выраженной пиронинофилии [Макаричева А. Д., 1971]. Выходящие из зон пролиферации лимфоциты попадают в венозную кровь [Wissler R. W. et al., 1960] и задерживаются у источника антигенного раздражения [Самойлина Н. Л., 1961]. В результате количество лимфоцитов в крови, оттекающей от подкожной клетчатки, значительно превышает их содержание в капиллярной крови, близкой по составу артериальной крови (положительная ВКР лимфоцитов).

Отражением этого процесса, постоянно происходящего в физиологических условиях, являются результаты обследования здоровых людей, свидетельствующие о большем содержании лимфоцитов в крови, взятой из локтевой вены, по сравнению с клеточным составом капиллярной крови, у отдельных здоровых лиц эта разница может достигать 8—10% [Грибова И. А., 1975]. С большим постоянством положительная ВКР лимфоцитов выявляется при различных заболеваниях [Данченко А. Г. и др., 1975].

В определенные периоды иммунологического процесса (индуктивная фаза иммуногенеза) и при некоторых патологических состояниях, характеризующихся накоплением антигенов в тканях, ВКР лимфоцитов может становиться отрицательной, так как в этих ситуациях отмечается выход лимфоцитов из сосуди-

стого русла в ткани, богатые антигеном. Так, И. Д. Кирпатовский и др. (1975) отмечали в первые дни после введения неклеточных антигенов уменьшение в 2,4 раза числа лимфоцитов в венозной крови животных по сравнению с исходными показателями.

У здоровых женщин вне беременности в середине менструального цикла ВКР лимфоцитов практически равна нулю. В среднем во время неосложненной беременности число лимфоцитов в крови, взятой из локтевой вены и исследованной обычным для гематологических анализов методом, составило $25,3 \pm 0,08\%$, в крови из мякоти пальца, взятой одновременно, удельный вес лимфоцитов в формуле белой крови составлял $24,5 \pm 0,05\%$. Таким образом, венозно-капиллярная равница — ВКР — лимфоцитов равнялась $+0,8\%$. Данные об относительном содержании клеток крови обычно совпадают с абсолютным их содержанием в 1 мл крови.

В качестве второго показателя, характеризующего иммунологическую реакцию организма, мы использовали определение активности сывороточной гиалуронидазы по методу Ю. В. Наточина (1959). Основанием для этого послужили известные данные о том, что функциональная активность лимфоцитов и их участие в иммунологических процессах связаны с активацией внутриклеточных ферментных систем [Лямперт И. М., 1970; Здродовский П. Ф., Гурвич Г. А., 1972; Campbell D. H., 1957; Поликар А., 1975]. Поскольку иммунологическая специфичность антигенов внутри одного вида связана с полисахаридами, в лимфоцитах активируются ферментные системы, участвующие в деполимеризации и метаболизме этих соединений.

Особое значение в деполимеризации тканевых антигенов имеет ферментная система гиалуронидазы (гиалуронатгликангидролаза — ГЛ), так как уроновым кислотам принадлежит ведущая роль в определении иммунологических свойств полисахаридов. В нашей лаборатории было показано [Аршба Г. М., 1975], что основным источником происхождения сывороточной ГЛ являются лимфоциты и между активностью ГЛ в сыворотке крови и выходом лимфоцитов в кровотоки из околососудистых зон (положительная ВКР лимфоцитов) имеется сильная корреляционная зависимость. Позже — в 1979 г. — Л. Т. Кожухорова с соавт. подтвердили локализацию гиалуронидазной ферментной системы в лимфоцитах периферической крови животных.

Высокополимерные полисахариды любого происхождения обезвреживаются в организме однотипными ферментными реакциями, которые зависят от химической структуры соединения, а не от его природы [Парк Д. В., 1973]. ГЛ деполимеризует гиалуроновую кислоту до тетрасахаров [Стейси М., Баркер С., 1965], но также способна осуществлять перестройку в цепях гиалуроната и других мукополисахаридов [Бернфельд П., 1965]. Образующиеся в результате гидролиза олигосахариды

далее подвергаются действию β -глюкуронидазы и N-ацетил — β -D-глюкозаминидазы [Приваленко М. Н., Виха И. В., 1974]. Известно также, что полиурониды могут разрушаться мурамидазой, дезоксирибонуклеазой и др. [Тустановский А. А., Орловская Г. В., 1955; Бычков С. М., 1957; Lehninger A. L., 1972].

Об активации ряда ферментов, участвующих в катаболизме полиуронидов, можно судить по содержанию сульфгидрильных групп в сыворотке крови, так как SH-группа является активным центром тиоловых ферментов, например β -глюкуронидазы. Сульфгидрильные группы определялись в 1 мл сыворотки крови методом амперметрического титрования раствором сулемы (0,001 н.) на аппарате ПАТ-1.

Показатели содержания антигенов во внутренней среде. Несвязанные антигены. Определение содержания несвязанных антигенов в кровотоке беременной представляется наиболее затруднительным. Вместе с тем необходимо измерение количества антигенов в двух состояниях — клеточных и неклеточных, так как от этих свойств зависит характер их воздействия на организм [Калн Р. И., 1966; Nossal G. J. V., 1975].

Количество клеток, принадлежащих плоду, в крови матери мы определяли косвенно — по содержанию HbF [методика Singer K. et al., 1951].

Во время беременности в отличие от других состояний, где участвуют трансплантационные иммунологические реакции, количество крови плода в кровотоке матери удается зарегистрировать различными способами. Наибольший интерес могут представлять данные о переходе лейкоцитов плода, носителей трансплантационных антигенов, в русло крови матери, однако это требует применения сложных методик. В клинических условиях обычно производится вычисление массы крови по показателю содержания HbF, несмотря на то, что в организме беременной этот тип гемоглобина может быть собственного происхождения. Тогда, вероятно, к этому гемоглобину добавляется гемоглобин плода и суммарный показатель становится выше, чем вне беременности. Доказательством эмбрионального происхождения части HbF в крови беременных являются данные о различном его содержании в зависимости от совместимости крови матери и плода по системе АВ0 или Rh. Такие фактические данные приводят А. Caballero с соавт. (1973), J. Tolan, D. Tolan (1974), V. L. Deshpande, K. D. Sharma (1975). Наши данные также свидетельствуют о наименьшем содержании HbF в крови беременных при несовместимых для матери сочетаниях групп крови (0,6—1,2%) и максимальном (4,1%) — при одногруппных сочетаниях. По данным J. Putte и соавт. (1972), при антенатальной гибели плода этот показатель в крови беременных значительно уменьшается.

Содержание неклеточных антигенов в крови определяли по суммарному количеству кислых мукополисахаридов (КМПС)

методом Д. В. Старосельского и др. (1973), также учитывая, что к собственным полисахаридным соединениям во время беременности добавляются субстанции плодового происхождения. Среди циркулирующих в плазме крови полисахаридов, которые могут соединяться с сывороточным белком и адсорбироваться на эритроцитах, есть субстанции, сходные с антигенами АВ0, так как переливание плазмы дает иногда осложнения, сходные с таковыми при переливании цельной несовместимой крови [Туманов А. К., Томилин В. В., 1969]. Присутствует в нативной плазме человека и гиалуриновая кислота [Сметник В. П., Ганич М. М., 1971; Стейси М., Баркер С., 1965].

Следует заметить, что неклеточные КМПС в сыворотке крови могут явиться продуктом разрушения клеток плода, так как между показателем содержания НbF и КМПС в сыворотке крови существует корреляционная зависимость ($r = -0,77 \pm \pm 0,20$). По данным М. Стейси, С. Баркера (1965) и А. Ленинджера (1972), среди продуктов гидролиза гиалуриновой кислоты определяется глюкоза, причем живая клетка может преобразовывать (трансформировать) галактозу в глюкозу и наоборот путем, еще недостаточно выясненным [Поликар А., 1976]. В свою очередь, глюкоза может быть источником синтеза полиуронидов, что показано при введении меченой глюкозы в культуральную среду для микроорганизмов [Torrey J. J., Lipton M. M., 1953; Roseman S. et al., 1954]. Таким образом, при определении суммарного количества КМПС в сыворотке крови может быть получено представление о содержании полисахаридных антигенов или их компонентов в крови организма беременной.

Показатели, характеризующие связывание антигенов с сывороточным белком. Одним из тестов этой группы было определение титра групповых антител α и β [методика Косякова П. Н., 1965]. У лиц I(0) группы крови учитывался наибольший из этих показателей.

Кроме того, для характеристики степени связывания полисахаридных антигенов с белком крови определялось количество фибриногена в плазме [методика Рутберга Р. А., 1961] и сиаловых кислот [методика Вольфсона Т. И. и Голикова А. П., 1964]. Основаниями для применения этих тестов явились следующие известные положения.

Конъюгация чужеродных соединений с сывороточным — транспортным — белком является постоянным процессом в физиологических и патологических условиях. Известно, что гели мукополисахаридов обладают большим сродством к белкам [Стейси М., Баркер С., 1965], они встречаются в соединении с любой белковой фракцией. Однако соединяются с белком те компоненты (или полимерные антигены), которые не подвергались ферментативному метаболическому превращению [Штерцль Я., 1961; Грабер П. Н., 1963; Чёрер С. И., 1975]. Между ферментативной активностью клеточных систем и степенью

конъюгации антигенов с белком выявляется обратная зависимость [Кэбот Е. А., Мейер М. М., 1968; Учитель И. Я., 1970], поэтому увеличение количества связанных с белком антигенных субстанций свидетельствует о недостаточности ферментативного превращения чужеродных соединений.

Полисахаридные антигены, соединяясь с белком, возможно, после частичной деполимеризации, не всегда дают феномен преципитации. Однако при этом формируются углеводно-белковые комплексы, которые могут обладать различными функциональными свойствами: церрулоплазмин, фибриноген, ферменты РНК-аза, мурамидаза и др. [Райка Э., 1966; Сиротинин Н. Н., 1971]. Наиболее активный в функциональном отношении их компонент — сиаловые кислоты, по уровню содержания которых определяют суммарное количество гликопротеидов [Анашвили А. Ц., 1968]. К этой группе соединений относятся иммуноглобулины всех классов. При этом установлено, что IgM имеет в своем составе больше углеводов — 10—12%, он появляется в крови после введения комплексных антигенов, и через некоторое время, очевидно, после индукции деполимеризующих ферментов соответствующей специфичности, содержание его в крови уменьшается. IgG является углеводно-белковым комплексом с малым содержанием углеводов.

Во время беременности выявляется гетерогенный гликопротеид, характерный для этого состояния. Чаще всего он определяется в α -2-гликопротеиновой фракции [Татаринов Ю. С. и др., 1970] и имеет название «зоны беременности». Отмечается изменение его содержания при нарушениях состояния плода. Однако его находят у 50% небеременных женщин и у 25% мужчин. Более специфичным для беременности оказался гликопротеид в β -1-глобулиновой фракции [Татаринов Ю. С. и др., 1975]. Следует отметить, что именно в β -глобулиновой фракции гликопротеидов выявляются антигены системы HL-A [Oh S. K. et al., 1975].

В этой же β -глобулиновой фракции гликопротеидов, а по некоторым данным [Стейси М., Баркер С., 1965], между γ - и β -глобулинами при электрофорезе выявляется фибриноген. При удалении из его состава углеводного компонента способность его к коагуляции резко снижается [Андреев Г. В., 1974; Белицер В. А., Варецкая Т. В., 1975]. До 40% фибриногена в течение суток расщепляется и столько же синтезируется, что свидетельствует о скорости его обновления [Вольф М., Рансбергер К., 1976]. Фибриноген преципитирует даже в нормальной плазме под влиянием декстрана [Здоровский П. Ф., 1963]. Продукты расщепления фибриногена обладают биологическими свойствами и по антигенному воздействию на организм сходны с фибриногеном. Они усиливают действие гистамина и встречаются как после аллотрансплантации почки, так и при акушерской патологии [Тимошенко Л. И., 1976; Персианинов Л. С. и др., 1977; Скипетров В. П., 1977].

В 1970 г. мы высказали предположение о том, что гликопротеиды в крови могут формироваться как комплекс транспортного белка («голопротеина», по П. Н. Грабару), выполняющего роль «антитела», и полисахаридных антигенных субстанций эндо- и экзогенного происхождения. Позже (1979) были опубликованы результаты специальной серии наших исследований, подтверждающих возможность формирования гликопротендов и, в частности, фибриногена *in vitro* путем добавления к плазме крови беременных очищенной высокополимерной гиалуроновой кислоты. После инкубации смеси в термостате в течение 5 ч количество фибриногена увеличилось с $4,0 \pm 0,19$ г/л до $5,1 \pm 0,35$ г/л.

Таким образом, показатель содержания фибриногена в плазме крови беременных отражает общее содержание гликопротеидных соединений в крови, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью между содержанием фибриногена и количеством сиаловых кислот. Эта зависимость отчетливо выявляется при увеличении содержания фибриногена от 2 г/л до 3,5 г/л ($r = +0,94 \pm 0,07$). Однако при более значительном содержании фибриногена в плазме эта зависимость выражена слабее. Очевидно, показатели содержания фибриногена, превышающие физиологические пределы, отражают значительные изменения в состоянии и метаболизме углеводно-белковых соединений.

Показатели, характеризующие связывание антигенов с клетками крови и тканями организма. Одним из показателей этой группы явилось определение содержания эозинофилов в носовом секрете.

Общезвестно, что в определенных условиях комплексы антиген — антитело, фиксируясь в тканях, могут быть причиной их повреждения. Нерастворимые комплексы поглощаются эозинофильными лейкоцитами, в лизосомах которых выявлено много ферментов, в том числе участвующих в обмене полисахаридов [Александр Дж., Гуд Р. А., 1974].

С давних пор применяются специальные методы выявления эозинофилии [Михайлов Ф. А., 1925; Смородинцев А. А. и др., 1945]. Однако их авторы показали, что при выраженной эозинофилии в пораженных тканях отмечается уменьшение содержания эозинофильных лейкоцитов в периферической крови [Михайлов Ф. А., 1976]. Таким образом, оценка состояния тканей по показателю содержания эозинофилов в крови не всегда возможна.

Как отмечают Б. С. Преображенский и М. Р. Богомилский (1969), неравномерное распределение эозинофилов в тканях отражает неоднородные свойства тканей и различия в путях перемещения клеток, их фиксации, продолжительности их жизни и пр. С этим связано существующее понятие «шоковые органы». Одним из них является слизистая переднего отдела нижних носовых раковин. Изучение эозинофилии носовой слизи

позволяет в значительной степени судить о состоянии тканей без биопсии.

В исследованиях, выполненных в нашей лаборатории [Альман А. В., 1977], установлено, что при экспериментальной сенсибилизации полисахаридными антигенами в слизистой носа выявляется значительная клеточная инфильтрация рыхлой соединительной ткани. Клеточный состав крови пунктата из слизистой носа существенно отличается от формулы белой крови из периферических сосудов. Кроме того было установлено, что в мазках со слизистой переднего отдела нижней носовой раковины (в риноцитограмме) обнаруживалось различное количество эозинофилов — от единичных до значительных скоплений. Увеличение количества эозинофилов в риноцитограмме соответствует увеличению количества этих клеток в пунктате из слизистой носа: при отсутствии эозинофилов в риноцитограмме в крови пунктата их содержалось $0,9 \pm 0,11\%$, при наличии единичных эозинофилов — $1,1 \pm 0,17\%$, при значительной эозинофилии — $2,5 \pm 0,35\%$. Полученные данные совпадают с результатами других исследователей [Лихачев А. Г., 1965].

На основании изложенного мы включаем в иммунограмму показатель содержания эозинофилов в носовом секрете и выделяем четыре типа риноцитограммы: 1-й — эозинофилов в мазке нет, 2-й — встречаются единичные клетки в отдельных полях зрения, 3-й — в отдельных полях зрения встречается до 10 эозинофильных лейкоцитов и 4-й — клетки встречаются раздельно и группами до 20—50 в частых полях зрения.

Другим показателем, отражающим адсорбцию антигенов на клетках, является показатель содержания кислых мукополисахаридов на поверхности эритроцитов.

Способность эритроцитов адсорбировать на своей поверхности длинные гидрофильные молекулы и, в частности, полисахаридные антигены различного происхождения известна давно. По данным литературы [Никольский Н. Н., Трошин А. С., 1973], полисахариды совершенно не проникают в эритроциты животных, в клетку проходят только простые сахара. На этом основании для высвобождения полисахаридов, фиксированных на эритроцитах, нами [Скосырева Г. А., 1975] проводилась их элюция изотоническим раствором хлорида натрия по несколько модифицированной методике Доссе, предложенной для элюции антител.

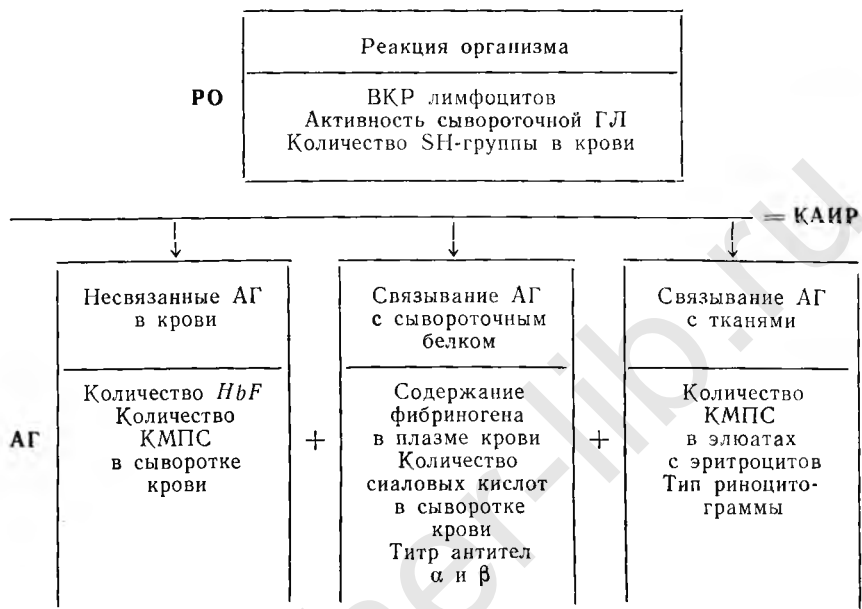
Между отдельными показателями этой группы выявляется прямая корреляционная взаимосвязь.

Для определения адекватности ответной реакции количеству присутствующих во внутренней среде антигенов все компоненты иммунологического процесса оценивались по четырем суммарным величинам (табл. 1, схема). Вычисление коэффициента адекватности иммунологической реакции (КАИР) по этим данным производится путем деления суммарного показателя реакции организма (РО) на сумму трех условных величин: несвязан-

ных антигенов, присутствующих в крови, антигенов, связанных с сывороточным белком, и антигенов, связанных с тканями (АГ).

Схема

Определение условного коэффициента адекватности иммунологической реакции (КАИР) во время беременности



Группа тестов, которая представлена в табл. 1, была применена нами при обследовании 1415 женщин, а также в ряде экспериментальных исследований. С применением этих методов удалось установить три основных типа нарушений иммунологических процессов: усиленный ответ, характеризующийся неадекватно высокой реакцией организма, иммунологический паралич с малой величиной показателя реакции и аллергия, которая характеризуется увеличением как показателя реакции, так и содержания антигенов во внутренней среде (табл. 2).

Два типа нарушений при беременности — усиленный ответ и аллергия — характеризуются большой величиной показателя реакции, однако они существенно отличаются по количеству присутствующих во внутренней среде свободных и связанных антигенов: при усиленном ответе их мало, при аллергии, развивающейся как следствие персистенции антигенов, — много. С другой стороны, достаточно большое количество антигенов во внутренней среде, как и при аллергии, зарегистрировано при иммунологическом параличе, выраженность же ответной реакции при этом варианте нарушений явно недостаточна. Каждому типу нарушений иммунологического состояния во время

ТАБЛИЦА 1

Определение условного коэффициента адекватности иммунологической реакции (КАИР) организма женщины

Показатели	Состояние женщины	
	вне беременности	во время неосложненной беременности
Реакция организма (РО)	30,2	33,4
В том числе:		
ВКР лимфоцитов, %	-0,03	+1,0
активность сывороточной гиалуронидазы (ГЛ), ед	8,8	11,9
SH-группы крови, мкмоль/л	21,37	20,45
Содержание антигенов (АГ)	37,0	41,4
Несвязанные антигены	4,3	6,6
В том числе:		
HbF, %	1,4	3,0
КМПС сыворотки, усл. ед.	2,9	3,6
Связывание антигенов в сыворотке крови	26,2	28,1
В том числе:		
фибриноген, г/л	3,2	3,9
сиаловые кислоты, усл. ед.	14,2	17,0
средний геометрический титр антител α и β	7,8	7,2
Связывание антигенов клетками крови и в тканях	6,5	6,7
В том числе:		
КМПС в элюатах с эритроцитов, усл. ед.	5,1	5,1
тип риноцитогаммы	1,4	1,5
РО: АГ (КАИР)	0,8	0,8

Примечание. КМПС — кислые мукополисахариды сыворотки здесь и в дальнейшем будут указаны в условных единицах: единицы оптической плотности, умноженные на 10, сиаловые кислоты и КМПС в элюатах с эритроцитов в единицах оптической плотности, умноженных на 100.

беременности соответствуют определенные формы патологии, основные из них указаны в табл. 2.

Таким образом, при определении типа нарушений иммунологического статуса следует учитывать не только величину КАИР, но и значение суммарных величин РО и АГ в сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе. Это особенно важно для определения путей коррекции нарушений.

Для широкого использования в клинических условиях мы выбрали по одному тесту из каждой группы, отражающей присутствие антигенов во внутренней среде в различном состоянии. Так, несвязанные антигены плода в крови беременной определяли только по содержанию HbF, связывание полисахаридных антигенов с сывороточным белком — по количеству фибриногена в плазме и локализованные антигены плода в тканях материн-

ТАБЛИЦА 2

Условный коэффициент адекватности иммунологической реакции (КАИР) при основных типах осложненной беременности

Суммарный показатель	Вне беременности	Нормальный ответ — неосложненная беременность	Усиленный ответ — недонашивание	Иммунологический парадокс — анемия беременных	Аллергия — токсикозы отечно-нефротического ряда
Реакция организма (РО)	30,2	33,4	53,7	24,3	43,4
Содержание антигенов (АГ)	37,0	41,4	34,8	44,4	46,0
Коэффициент адекватности (КАИР)	0,8	0,8	1,5	0,5	0,9

ского организма — по типу риноцитограммы. Для характеристики реакции организма использовали два теста: ВКР лимфоцитов и активность сывороточной ГЛ (табл. 3). При этом КАИР определяется также делением показателя РО на АГ, однако он имеет в этом случае другую величину. Как показал анализ, вне зависимости от абсолютного значения отдельных показателей при полном клиническом здоровье женщины КАИР остается постоянным и равным 1,5 усл. ед. как вне беременности, так и при неосложненной беременности. При увеличении АГ пропорциональное увеличение РО в физиологических условиях отражает адекватность иммунологической реакции. Если суммарный показатель РО равен или меньше величины АГ, это свидетельствует

ТАБЛИЦА 3

Условный коэффициент адекватности при различном течении беременности (сокращенный вариант иммунограммы)

Показатели	Вне беременности	Неосложненная беременность	Недонашивание	Анемия беременных	Нефропатия
РО	8,8	12,1	26,4	8,8	22,7
В том числе:					
активность ГЛ	8,8	11,1	23,6	8,3	20,1
ВКР лимфоцитов	-0,03	+1,0	+2,8	+0,5	+2,6
АГ	6,0	8,3	7,8	9,5	10,1
В том числе:					
НбF	1,4	3,0	1,8	3,8	3,5
фибриноген	3,2	3,7	4,7	3,9	4,6
тип риноцитограммы	1,4	1,6	1,3	1,8	2,0
РО : АГ (КАИР)	1,5	1,5	3,4	0,9	2,3

о недостаточности реакции, если РО больше АГ в 2 и более раза, мы расцениваем показатели иммунологической реакции как неадекватно высокие.

Сокращенный вариант иммунограммы также позволяет использовать величину КАИР для доклинической диагностики и прогноза основных осложнений беременности, для определения времени применения лечебных воздействий, а также для оценки эффективности применяемых средств.

Глава 2

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

После оплодотворения зародыш проявляет антигенные свойства со стадии зиготы с двумя бластомерами, и поэтому даже в момент его имплантации рассматривается как особая форма аллотрансплантации [Братанов К., 1978].

Антигенность зародышевых тканей — необходимое звено в развитии и тканевой дифференциации зародыша, и беременность благополучно развивается только при условии выраженного антигенного (биохимического) различия тканей родительских организмов. Скрещивание инбредных животных и браки между кровными родственниками ведут к патологическим проявлениям у потомства и к осложненному течению беременности [Соколовская И. И., 1978, Волкова Л. С. и др., 1975].

Однако и значительные различия родительских особей по антигенному составу также вызывают аномалии онтогенеза у потомства животных [Ефимов М. И., 1964] и могут быть причиной нарушения течения беременности у человека [Персианинов Л. С. и др., 1973].

Свидетельством неблагоприятной роли значительного антигенного различия организмов матери и потомства являются данные, касающиеся многоплодной беременности. Известно, что двуйцевые близнецы у человека встречаются в 3 раза чаще, чем монозиготные. При двуйцевых близнецах, когда каждый имеет свой антигенный состав, иммунологическое воздействие на материнский организм удваивается. Это может привести к гибели одного из плодов, поэтому на ранних стадиях развития беременности частота выявления близнецов значительно выше таковой в конце беременности [Эйкем А., 1979].

Отсюда очевидна необходимость определения степени несовместимости организмов внутри вида по тканевым антигенам, однако таких методов определения в настоящее время нет. Кроме того, следует учитывать, что понятие «степень несовместимости» в значительной мере определяется индивидуальной готовностью организма к иммунологическому ответу, что связано с исходным его состоянием, контактом с подобными анти-

генами в прошлом, перенесенными заболеваниями и пр. И не случайно, на наш взгляд, в результатах исследований, касающихся неосложненной беременности, нередко встречаются значительные колебания величин изучаемых показателей, объясняемых автором «индивидуальными особенностями». Вместе с тем большой разброс показателей в группе здоровых появляется тем чаще, чем меньшее число факторов, влияющих на состояние организма, при этом учитывается.

Другая причина большого разброса показателей во многих исследованиях связана с серьезной методической ошибкой при подборе женщин в группу с неосложненной беременностью: если на момент обследования клинических проявлений осложнений не отмечалось, беременность расценивалась как неосложненная. В то же время любое осложнение беременности, связанное с расстройством функции основных систем, как бы поздно в течении беременности оно ни проявлялось, формируется с самых ранних стадий развития беременности, и по мере совершенствования методов обследования и, что особенно важно, при выяснении основных звеньев патогенеза станет возможным выявление нарушений по изменению основных физиологических констант организма задолго до первых клинических симптомов заболевания.

Получить максимально «чистые» данные о любых процессах при неосложненной беременности возможно лишь в результате длительного наблюдения за большим числом женщин. Так, для того чтобы получить представление о динамике иммунологических показателей при неосложненной беременности у 287 женщин, нами были обследованы и находились под постоянным наблюдением 529 беременных. В дальнейшем из анализа были исключены не только все случаи осложнений беременности: токсикозы, недонашивание, анемия беременных и пр., но и многие другие наблюдения, где регистрировались те или иные отклонения от нормального состояния. У части женщин после обследования отмечены общие заболевания, например острые инфекционные. Значительная часть женщин в период родового отпуска выбывала из под наблюдения, и, если роды происходили в другом городе, нередко полные сведения из документов получить не удавалось. Если беременность прерывалась в ранние сроки, результаты обследования из анализа исключались. Последняя группа чаще других ошибочно включается в контрольную.

В результате тщательного отбора наблюдений мы получили однородный материал с незначительными колебаниями показателей в четко выделенных группах в зависимости от ряда биологических факторов. Этот анализ позволил охарактеризовать изменения иммунологического статуса в динамике неосложненной беременности.

Отсутствие значительных отклонений в показателях позволило, прежде всего, установить, что группировка показателей

по месяцам беременности необоснованна. После анализа показателей в каждую неделю беременности данные были сгруппированы по тем срокам, которые характеризовались однотипными изменениями состояния. Продолжительность периодов, таким образом, была различной и колебалась в пределах от 2 до 11 нед. Более обоснованным представляется деление по триместрам, однако в I и III триместрах также выделяются несколько различных этапов иммунологического процесса.

Как показал анализ, в течение всей неосложненной беременности происходит сложная строго последовательная перестройка в иммунологическом состоянии женщины, соответствующая представлению о нормальном иммунологическом ответе на антигенное воздействие со стороны плода и отражающая закономерности и этапы иммунологического процесса в организме реципиента при реакции на аллотрансплантат [Макаричева А. Д., 1979].

Коэффициент адекватности иммунологической реакции (КАИР) при неосложненной беременности (табл. 4) колеблется в пределах от 1,0 до 2,5. Роды начинаются при увеличении КАИР более чем до 2,5. В соответствии с величиной КАИР в различные периоды беременности создается предрасположенность к возникновению того или иного типа нарушений.

В клинических условиях первым проявлением иммунологической перестройки в организме беременной является задержка лимфоцитов в тканях (отрицательная ВКР лимфоцитов), причиной которой являются поступление полисахаридных антигенов в общий кровоток и накопление их в лимфоидной ткани. Эта стадия длится в среднем до 8-й недели беременности и отражает индуктивную фазу иммунологического процесса. В этот же период отмечается некоторое увеличение показателей содержания полисахаридов, связанных с сывороточным белком, и эозинофилия носового секрета. Объяснить увеличение показателя содержания НбF поступлением клеток крови плода в русло матери в этот срок не представляется возможным. Очевидно, изменение в содержании НбF в этот период свидетельствует об изменении кроветворения и увеличения продукции собственных эритроцитов, содержащих НбF, в организме женщины под влиянием не клеточных полисахаридов плодного яйца, поступающих в кровь матери с первых дней его развития. Мы отмечали в этот период увеличение количества КМПС сыворотки в среднем до 3,4 усл. ед. против 2,9 в контрольной группе небеременных женщин. В связи с отрицательной ВКР лимфоцитов и увеличением АГ в сроки 5—8 нед беременности в нормальных условиях КАИР уменьшается до 1,0.

После завершения фазы индукции, которая сопровождается усилением пролиферативных процессов в лимфоидной ткани, начинается выход лимфоцитов в венозную кровь — с 9-й недели беременности постепенно увеличивается ВКР лимфоцитов с одновременным повышением активности сывороточной ГЛ.

ТАБЛИЦА 4

Динамика КАИР при неосложненной беременности

Показатели	Срок беременности в неделях							Периоды родов	
	5-8	9-10	11-14	15-25	26-32	33-36	37-40	I	II
РО	$7,8 \pm 2,74$	$11,6 \pm 2,85$	$18,6 \pm 1,70$	$12,1 \pm 1,26$	$10,1 \pm 1,38$	$15,1 \pm 1,54$	$16,8 \pm 0,88$	$21,0 \pm 2,57$	$9,5 \pm 1,79$
В том числе:									
активность ГЛ	$8,7 \pm 1,95$	$10,9 \pm 2,26$	$15,6 \pm 2,65$	$11,1 \pm 1,18$	$9,8 \pm 1,33$	$13,7 \pm 1,77$	$16,3 \pm 1,37$	$19,5 \pm 1,97$	$10,0 \pm 1,54$
ВКР лимфо- цитов	$-0,9 \pm 0,24$	$+0,7 \pm 0,02$	$+3,0 \pm 0,21$	$+1,0 \pm 0,12$	$+0,3 \pm 0,07$	$+1,4 \pm 0,17$	$+0,5 \pm 0,04$	$+1,5 \pm 0,30$	$-0,5 \pm 0,13$
АГ	$8,2 \pm 0,36$	$6,9 \pm 0,19$	$7,8 \pm 0,15$	$8,4 \pm 0,22$	$9,4 \pm 0,30$	$7,9 \pm 0,34$	$9,0 \pm 0,29$	$7,2 \pm 0,36$	$8,3 \pm 0,19$
В том числе:									
НбФ	$3,2 \pm 0,62$	$2,2 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,22$	$3,1 \pm 0,28$	$3,9 \pm 0,51$	$2,4 \pm 0,50$	$3,1 \pm 0,75$	$1,9 \pm 0,41$	$2,1 \pm 0,37$
фибриноген	$3,4 \pm 0,35$	$3,3 \pm 0,29$	$3,6 \pm 0,11$	$3,7 \pm 0,14$	$4,2 \pm 0,15$	$3,8 \pm 0,32$	$4,4 \pm 0,26$	$4,0 \pm 0,23$	$5,2 \pm 0,24$
тип риноци- тограммы	$1,6 \pm 0,22$	$1,4 \pm 0,21$	$1,8 \pm 0,24$	$1,6 \pm 0,15$	$1,3 \pm 0,11$	$1,7 \pm 0,37$	$1,8 \pm 0,15$	$1,3 \pm 0,29$	$1,0 \pm 0,00$
КАИР	$1,0 \pm 0,24$	$1,7 \pm 0,55$	$2,4 \pm 0,26$	$1,5 \pm 0,12$	$1,1 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,22$	$1,9 \pm 0,24$	$2,9 \pm 0,21$	$1,1 \pm 0,10$

Максимальная величина РО регистрируется в сроки 11—14 нед. И несмотря на то, что количество АГ также постепенно возрастает, КАИР достигает в эти сроки величины, равной 2,4. Этот период следует расценивать как критический, с точки зрения возможности возникновения угрозы недонашивания.

К концу описанного срока в связи с завершением формирования плаценты и максимальной активностью многих ферментов, катализирующих углеводный обмен, уменьшается проникновение высокополимерных полисахаридов не только от матери к плоду, но и в обратном направлении. Поэтому с 15-й по 25-ю недели беременности иммунологическая перестройка в организме матери выражена минимально. КАИР в сроки 15—25 нед беременности равен 1,5.

С 26-й недели беременности, вероятно, начинает проявляться определенная недостаточность плацентарного барьера: значительно увеличивается поступление клеток крови плода в материнский кровоток и впервые резко увеличивается показатель, отражающий связывание плодовых антигенов с сывороточным белком матери (содержание фибриногена равно 4,2 г/л). Следует отметить, что в этот период регистрируется наибольший титр групповых α и β антител. С увеличением количества грубодисперсных фракций глобулинов и фибриногена связано возрастание СОЭ в этот период [Бодяжина В. И., 1945]. В сроки 29—32 нед беременности, как было нами установлено, СОЭ достоверно увеличивается по сравнению с предыдущими сроками: $24,8 \pm 1,19$ против $18,3 \pm 2,22$ в предыдущий месяц.

Усиление процессов связывания антигенов с белком можно объяснить либо уменьшением способности лимфоцитов ферментативным путем расщеплять поступающие от плода полисахариды, своеобразным истощением ферментных систем, либо изменением свойств антигенов, меняющихся по мере развития плода, а также значительным увеличением количества поступающих антигенов.

Первое предположение нельзя исключить потому, что выход гиалуронидазы из лимфоцитов во второй половине беременности, как показали наши данные [Аршба Г. М., 1975], уменьшается по сравнению с контрольными данными вне беременности. Изменение свойств антигенов плода также подтверждено рядом фактов: увеличением агглютинабельности эритроцитов плода после 28-й недели беременности [Леменева Л. Н., 1962], отчетливым выявлением НL-A-антигенов в лимфоцитах плода к концу внутриутробного периода развития [Miggiano V. et al., 1973].

К концу описываемого срока — в 30—32 нед беременности — вследствие максимальной проницаемости плаценты отмечается наибольшая величина суммарного показателя АГ (9,4). КАИР уменьшается до 1,1, т. е. до наименьшей величины во второй половине беременности. Этот срок следует считать критическим, с точки зрения возможности возникновения анемии бе-

ременных, представляющей собой своеобразный иммунологический паралич.

На 33—36-й неделе беременности начинается выпадение образовавшихся углеводно-белковых комплексов в осадок, и количество их в крови уменьшается. Поскольку одним из проявлений этого процесса, как мы полагаем, является увеличение фибриноидных масс в плаценте, уменьшается ее проницаемость, и, как следствие этого, уменьшается показатель содержания HbF в крови женщин. Суммарный показатель АГ в сроки 33—36 нед значительно меньше по сравнению с предыдущим сроком, и КАИР возрастает до 1,9. Такая же величина КАИР отмечается на последнем месяце неосложненной беременности при некотором увеличении суммарных показателей РО и АГ. Эта тенденция к одновременному увеличению показателей РО и АГ предрасполагает к формированию аллергического состояния, т. е. токсикозов отечно-нефротического ряда.

Роды начинаются при величине КАИР, равной 2,9. Это связано со значительным увеличением показателя РО и уменьшением содержания антигенов в крови и тканях женщины до показателей, соответствующих таковым вне беременности. Сохраняется лишь большая величина содержания фибриногена. К концу родового акта КАИР резко уменьшается как за счет уменьшения РО, так и за счет увеличения количества полисахаридов, связанных с белком крови.

Таким образом, родовый акт начинается и протекает в условиях интенсивного обмена полисахаридов. В связи с этим возникает вопрос: в какой мере полисахаридные антигены плода могут играть роль причины возникновения родового деятельности?

В последние годы получила развитие старая точка зрения [Гейде, 1911], согласно которой начало родового акта связано с иммунологическими процессами [Сотникова Л. Г. и др., 1975; Beer A. E., Billingham R. E., 1971].

Несомненно, родовый акт — это сложный многозвеньевой процесс, и начало его является результатом взаимодействия совокупности факторов [Персианинов Л. С., 1971]. Вероятно, начало родового акта связано с комплексом процессов, происходящих в течение всей беременности или, по меньшей мере, в течение многих последних перед родами дней. Однако в настоящее время сущность их недостаточно изучена, с чем и связаны неудовлетворительные попытки предсказать время наступления родов и характер их течения.

Вместе с тем, как отмечает Л. С. Персианинов (1971), роды начинаются тогда, когда сила импульсов, исходящих из матки, превысит порог чувствительности воспринимающих аппаратов. Автор имеет в виду импульсы, поступающие в центральную нервную систему. Очевидно, это положение имеет отношение и к «порогу чувствительности» маточной мускулатуры, которая обладает определенным автоматизмом.

С этих позиций представляются весьма важными исследования, касающиеся функциональной характеристики миомерии. Из совокупности факторов, взаимодействие которых приводит к началу родового акта, непосредственно с иммунологическими процессами могут быть связаны 2 компонента.

Как известно, в возникновении контрактуры гладкомышечных волокон играют роль некоторые биогенные амины. Гистамин растительного происхождения (спорынья) является одним из распространенных и давно известных мощных сокращающих матку средств. В организме женщины перед началом родового акта и во время родов выявляется увеличенное количество эндогенного гистамина. В плацентарной ткани, несмотря на высокую активность гистаминазы, также выявляется более высокий уровень гистамина, чем во всех других органах [Диш Т. Н., 1968], и содержание его особенно увеличивается при быстрых родах и у беременных, страдающих угрозой недонашивания [Сахарова Р. Ф., 1971].

Согласно положениям классической иммунологии, одной из причин выделения гистамина клетками является повреждение последних комплексом антиген — антитело, адсорбирующимся на клеточной поверхности. «Освободителями» гистамина являются также декстраны — высокомолекулярные полисахариды, обладающие антигенными свойствами [Ойвин И. А., 1961], причем либераторы действуют более активно, чем комплекс антиген — антитело [Райка Э., 1966]. Экстракт пуповины, содержащий гиалуроновую кислоту, вызывает энергичные сокращения матки в растворе 1 : 10 000 [Сидельников С. С., 1939].

Возникновение сократительной деятельности матки на фоне аллергических заболеваний беременной, вероятно, может быть связано с высвобождением гистамина, как полагают И. П. Иванов и Н. Н. Антипина (1966) и др. Вместе с тем имеются данные о том, что полисахариды (гликопротеиды) только повышают чувствительность гладкой мышцы к биологически активным веществам [Фролова М. К., 1969], сокращение мышц под влиянием углеводов связано, очевидно, с другим эффектом.

Как известно, электрофизиологическая и механическая активность всех возбудимых клеток связана с состоянием мембранного потенциала, определяемого концентрацией катионов по обе стороны мембраны. К возбуждению клетки приводит переход ионов натрия из экстрацеллюлярного пространства в клетку [Иванов И. И., 1969]. Многочисленными исследованиями последних лет установлено [Бақшеев Н. С., 1971; Орлов Р. С., 1971; Персианинов Л. С., 1971], что начало родовой деятельности связано именно с изменением мембранного потенциала гладкомышечных клеток миомерии.

Вероятно, роль химического стимула, ведущего к изменению мембранного потенциала в связи с переходом ионов натрия в клетку, выполняют определенные поглощаемые субстраты. Как показали Н. Н. Никольский и А. С. Трошин (1973),

поток ионов натрия через клеточные мембраны увеличивают сахара. При усилении метаболизма углеводов натрий концентрируется внутриклеточно, что ведет к контрактуре клеток. В конце беременности создаются условия, способствующие осуществлению этих процессов: выявленное нами повышение количества полисахаридных антигенов плода в крови сочетается с увеличением содержания натрия. Если утилизация сахара тканями снижена, регистрируется еще большее повышение его содержания в крови и ослабление сократительной деятельности матки [Штембера З., Годр Я., 1961]. И не случайно, на наш взгляд, широкое распространение получили 2 метода прерывания беременности поздних сроков — внутриматочная инстилляционная декстрана, имеющего высокую относительную молекулярную массу, и гипертонического раствора хлорида натрия.

Влияние уровня натрия в тканях организма на начало и характер течения родового акта может быть связано с тем, что хлористый натрий усиливает активность гиалуронидазы [Смирнова Л. Г., 1957], и применение солевого раствора для прерывания беременности сопровождается увеличением скорости элиминации различных вводимых в организм веществ [Kovacs S., Gelleng G., 1973]. Повышение концентрации натрия в крови снимает спазм гладкой мускулатуры [Федоров И. И., 1963], очевидно, при уменьшении внутриклеточного его содержания.

Таким образом, изучение проницаемости клеточных мембран и клеточной контрактуры под влиянием сопряженного транспорта сахаров и натрия представляется наиболее перспективным с точки зрения выяснения механизмов, «запускающих» родовой акт, и роли полисахаридных антигенов в этом процессе. Мы далеки от мысли, что только антигенное влияние со стороны плода определяет начало и развитие родового акта, однако исключить его роль пока не представляется возможным.

Вариантами течения неосложненной беременности являются рвота беременных и бессимптомная протеинурия и пиурия — пиелит беременных, возникающие при отклонениях показателя КАИР от обычных величин. Их можно рассматривать как проявление включения дополнительных компенсаторных механизмов в случаях неадекватной иммунологической реакции.

По последним данным [Tigowski G. et al., 1978], рвота беременных значительно чаще встречается при «доказанной иммунизации» женщины антигенами плода системы HL—A. Сроки появления рвоты совпадают с началом кровообращения и накопления полисахаридов в хорионе. Прекращение рвоты по срокам беременности совпадает с началом высокой активности ферментов в плаценте — на 14—15-й неделе беременности. Наибольшую выраженность рвоты Л. В. Добровольская и Ж. М. Денисенко (1977) отмечают в те периоды, когда, по нашим данным, начинаются усиленная пролиферация в лимфоидной ткани, выход лимфоцитов в венозную кровь и повышается активность сывороточной ГЛ. В капиллярной крови соответственно

регистрируется лимфопения, что отмечено и другими исследователями при рвоте беременных [Бодяжина В. И., 1945].

При обследовании женщин, страдающих рвотой беременных, мы регистрировали более высокие показатели реакции в течение всего I триместра, в среднем — 17,9 (без рвоты — 11,6). Отмечалось некоторое увеличение содержания фибриногена в плазме крови — 3,9 г/л против 3,6 г/л. Величина КАИР была равна 2,2, в то время как без рвоты она не превышала 1,5. Вероятно, рвота беременных, усиливаясь при приеме углеводов с пищей, — это проявление дополнительных неспецифических компенсаторных механизмов элиминации продуктов разрушения полисахаридов, обеспечивающих благоприятное развитие беременности до завершения формирования плаценты.

Другой вариант отклонения от среднего показателя КАИР при неосложненной беременности встречается при так называемом пиелите беременных. Он проявляется длительной бессимптомной протеинурией и пиурией, не сопровождается субъективными расстройствами. Количество белка в суточной моче составляет при этом 0,075 г [Николаевич И. А., Балдангийн Жав, 1970], пиурия чаще бывает асептической [Сум-Шик Е. Р., 1967].

Частота такого пиелита, по данным литературы, весьма значительна и колеблется в пределах от 2 до 10—12%. При более тщательном обследовании с применением катетеризации протеинурия выявляется у большинства беременных [Buzanowski Z. et al., 1965]. Среди всех пиелонефритов у беременных бессимптомная протеинурия и пиурия составляют 13—33,8% [Сум-Шик Е. Р., 1967; Малетин А. Г., 1975]. Частота такого пиелита увеличивается у часто беременеющих женщин [Жученко П. Г., 1965]. В то же время пиелит беременных никогда не сочетается, по нашим данным, с клиническими проявлениями угрозы недонашивания.

Иммунограмма при бессимптомной протеинурии характеризуется низкими величинами показателя РО и соответственно — КАИР (табл. 5). При этом если КАИР увеличивается до 2,2 в более ранние, чем обычно, сроки, в дальнейшем отмечается его уменьшение, особенно сильно выраженное на последнем месяце беременности, когда протеинурия достигает наибольшей величины. Время возникновения пиелита — 15—25-я недели беременности, что совпадает с данными литературы [Сум-Шик Е. Р., 1967; Афонина Л. Г. и др., 1975].

Как известно, протеинурия всегда сопутствует любому иммунологическому процессу — лихорадке, аллергическому состоянию и пр., при этом почками выделяются крупномолекулярные соединения [Польнер А. А., 1963]. Детальное изучение свойств белка, выделяемого с мочой, показывает, что он обладает способностью специфически взаимодействовать с антигенами, и протеинурия, по мнению некоторых исследователей [Кульберг А. Я., Бартова Л. М., 1963; Николаевич И. А., Балдангийн Жав, 1970; Хаджиев К. Х., 1971] — результат катаболизма

Динамика КАИР при бессимптомной протеинурии беременных

Показатели	Срок беременности в неделях						
	5-8	9-10	11-14	15-25	26-32	33-36	37-40
РО	11,0	14,5	18,5	12,7	10,8	14,2	11,5
В том числе:							
активность ГЛ	11,2	12,7	15,9	12,4	10,8	12,9	12,0
ВКР лимфоцитов	-0,2	+1,8	+2,6	+0,3	-0,03	+1,3	-0,5
АГ	9,1	6,7	9,0	9,3	9,4	8,1	10,7
В том числе:							
НбФ	4,2	2,1	3,5	3,2	4,4	2,5	4,7
фибриноген	3,5	3,1	3,6	3,9	3,7	4,1	4,5
тип риноцитограммы	1,4	1,5	1,9	2,2	1,3	1,5	1,5
КАИР	1,2	2,2	2,1	1,4	1,1	1,7	1,1
Среднее количество белка в моче, г/л	0	0	0	0,09	0,32	0,37	0,43

сывороточных антител. Изменения в почках носят функциональный характер [Studd J., 1973; Vinacur J. C. et al., 1974].

Надо полагать, что протеинурия беременных является проявлением участия дополнительного компенсаторного механизма — [выделительного иммунитета], в результате чего антитела или продукты частичной их деградации выделяются после конъюгации с антигеном. Это подтверждается данными о фракционном составе белка мочи беременных: основную массу его составляют альбумины и 3-глобулины [Simanowitz M. D. et al., 1973], которые по нашим данным (1979), в пробирке после соединения с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой дают наибольшее увеличение гликопротеидных комплексов.

При патологии беременности, характеризующейся усилением процессов связывания антигенов плода с сывороточным белком, например при анемии беременных [Скосырева Г. А., 1975], регистрируется протеинурия, которую некоторые клиницисты расценивают как моносимптомный токсикоз отечно-нефротического ряда.

Мы высказали точку зрения на бессимптомную протеинурию беременных как на усиление элиминации избыточно содержащихся в крови беременных антигенов плода. М. А. Петров-Маслаков и Л. Г. Сотникова (1971) подтвердили возможность такого механизма возникновения протеинурии у беременных. Очевидно, в некоторых случаях усиливается функция эволюционно древнего приспособительного механизма, который и обеспечивает благополучное взаимодействие материнского организма с антигенами плода. Такой вариант приспособительного процесса возможен, как показывают некоторые данные литературы, лишь в возрасте, оптимальном для деторождения. До 19 лет, когда высока функциональная активность лимфо-

идной системы, и в возрасте старше 39 лет, когда компенсаторные возможности организма уменьшаются, бессимптомная протеинурия у беременных не встречается [Малетин А. Г., 1975]. Роль иммунологических процессов в возникновении пиелитов беременных подтверждается эффективностью применения димедрола для их лечения [Сум-Шик Е. Р., 1967].

Если расценивать протеинурию как один из способов обезвреживания антигенов, можно прибавить количество выделяемого белка в условных единицах к показателю РО. Такое добавление делает величину КАИР при беременности, протекающей с протеинурией, близкой к нормальной в любые сроки.

Зарегистрированная нами последовательная и закономерная перестройка в иммунологическом статусе материнского организма при неосложненной беременности возможна только при определенном — нормальном — исходном состоянии женщины.

Взаимосвязь исходного состояния организма женщины и репродуктивной ее функции известна достаточно хорошо. Установлено, что между функцией основных гомеостатических систем: нервной, эндокринной, иммунологической — и репродуктивной функцией высших животных и человека имеются обратные соотношения. Любое напряжение регулирующих систем ведет к подавлению репродуктивной способности организма. Чаще всего это проявляется ановуляторными циклами.

Известен и другой путь подавления репродуктивной способности женского организма при усилении функции гомеостатических систем. Так, повышение функциональной активности иммунной системы возникает при любом напряжении в связи с усилением метаболизма и гибели клеток. В свою очередь, повышенная активность системы иммуногенеза в момент оплодотворения и зачатия может привести к гибели оплодотворенной яйцеклетки, клинически проявляющейся бесплодием [Соколовская И. И., 1978].

Мы изучили влияние следующих факторов на исходный иммунологический статус женского организма: АВО-принадлежности крови, продолжительности интервала между беременностями, возраста женщины, сезонных колебаний иммунологического состояния и экстрагенитальной патологии инфекционно-аллергического генеза.

Исходный иммунологический фон определяется при обследовании в середине менструального цикла, так как процесс отторжения дегенерирующего функционального слоя эндометрия происходит с участием иммунологических факторов реакции. Наблюдения клиницистов свидетельствуют о сочетании с менструациями аллергических проявлений: приступов бронхиальной астмы, крапивницы, мигрени [Райка Э., 1966].

В работах последних лет показана роль аллергического компонента в патогенезе предменструального синдрома и некоторых форм нарушений менструального цикла [Волкова Л. С., 1971; Говорухина Е. М., 1973; Jonassen F. et al., 1976]. Оче-

видно, отторжение функционального слоя слизистой матки, богатого денатурирующимся муцином, содержащим сialовые кислоты, протекает с участием иммуногенеза и иногда сопровождается общими симптомами иммунологических нарушений.

Учитывая данные литературы об участии иммунологических факторов в процессе десквамации функционального слоя слизистой матки, мы провели анализ динамики показателей иммунограммы по дням менструального цикла и установили, что минимальные изменения в иммунологическом статусе женщины при нормальном цикле отмечаются в период между 11 и 17-м его днями (табл. 6). КАИР в эти дни равен в среднем 1,5. Показатели иммунограммы в эти дни цикла в группе здоровых незамужних женщин расценивались нами как контрольные. Для

ТАБЛИЦА 6

КАИР вне беременности и в среднем во время беременности в группе здоровых женщин

Показатели	Вне беременности	В среднем во время беременности
РО	8,8	12,9
В том числе:		
активность ГЛ	8,8	11,9
ВКР лимфоцитов	-0,03	+1,0
АГ	6,0	8,4
В том числе:		
НьF	1,4	3,0
фибриноген	3,2	3,9
тип риноцитограммы	1,4	1,5
КАИР	1,5	1,5

сравнения в табл. 6 представлены средние данные по группе женщин с неосложненной беременностью. Как видно из табл. 6, во время беременности увеличены все показатели, отражающие содержание полисахаридных антигенов во внутренней среде. Одновременное увеличение показателей РО делает соотношение РО : АГ равным 1,5, т. е. свидетельствует об адекватности иммунологической реакции.

ЗНАЧЕНИЕ АВО-ПРИНАДЛЕЖНОСТИ КРОВИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

У большинства акушеров и неонатологов в настоящее время нет сомнений в том, что групповые факторы крови системы АВО играют определенную роль в патогенезе ряда осложнений беременности, родов и периода новорожденности.

АВО-принадлежность крови приобретает значение с первых недель развития, так как ткани зародыша рано дифференцируются по группам крови — с 5—9-й недели беременности

[Леменова Л. Н., 1962]. Характер сочетания групп крови матери и плода отчетливо не отражается на степени развития внезародышевых органов [Krieg N., Ackermann W., 1973], очевидно, определяющим фактором в отношении инвазивности хориона и размеров плаценты является различие по тканевым антигенам [Billington W. D., 1964]. Однако преварительная иммунизация групповыми эритроцитарными антигенами приводит к гибели потомства у животных [Вербицкий М. Ш., 1963]. Гемолитическая болезнь новорожденных при несовместимости матери и плода по системе АВО возникает даже после первой беременности, в отличие от резус-конфликтной ситуации [Штерн И. А., Королева А. М., 1963] и протекает тяжелее [Romano E. L. et al., 1973]. На этом основании ряд акушеров относят АВО-несовместимость к отягощающим беременность факторам.

АВО-принадлежность крови полностью не определяет антигенных различий между матерью и плодом, и совместимость групп крови по АВО-системе не может предотвратить иммунологического конфликта между ними по тканевым антигенам. Однако и при аллотрансплантации характер сочетания групп крови донора и реципиента по АВО-системе оказывает влияние на срок жизни пересаженной ткани [Кирпатовский И. Д., 1968; Woodruff M., 1964] и на высоту титра α - и β -антител [Зотиков Е. А., 1964].

Несомненно, дополнительное к основному несоответствию антигенов различие по АВО-факторам способствует возникновению и усиливает проявления иммунологического конфликта во время беременности. При хорошо выраженных реактивных возможностях материнского организма дополнительное несоответствие по группам крови может привести к усилению иммунной реакции до критического уровня.

В то же время совпадение групп крови матери и плода по факторам АВО, не исключая несовместимости по тканевым антигенам, очевидно, лишает материнский организм способности быстро элиминировать проникающие от плода клеточные антигены путем агглютинации. Таким образом, совпадение групп крови способствует накоплению во внутренней среде материнского организма тканевых антигенов плода и формированию любого нарушения беременности — иммунитета, гипореактивности и в части случаев — сенсibilизации. По данным Д. В. Умбрумянц (1976), при неосложненной беременности антигенный состав эритроцитов матери и плода различается по 16—22 групповым антигенам, включая АВО-антигены, при осложнениях беременности различие выявлялось чаще только по 1—2 факторам. Очевидно, совместимость крови матери и плода по эритроцитарным антигенам далеко не наилучший вариант сочетаний.

При рассмотрении иммунологических процессов в ходе развития беременности с учетом АВО-принадлежности крови ма-

тери и плода используется принцип, принятый при пересадке органов и тканей. Мать в этом случае является реципиентом.

Однако вряд ли можно пренебрегать ролью плода в сложной трехкомпонентной биосистеме «мать-плацента-плод», особенно в конце беременности. Приравнивать участие плода в этом случае к роли отдельного трансплантированного лоскута ткани или органа нет оснований. Данные литературы последних лет свидетельствуют об определенной степени зрелости системы иммуногенеза у плода в конце беременности и об активном участии плода в регуляции иммунологических взаимоотношений с матерью. С этих позиций такое, например, сочетание групп крови, как мать II(A) — плод I(O), вполне благоприятно для матери, но несовместимо для плода, что может отразиться на исходе беременности.

В связи с этим различаем 4 варианта возможных сочетаний групп крови: 1) одnogруппные, 2) совместимые для матери и несовместимые для плода, 3) несовместимые для матери и совместимые для плода и 4) несовместимые для матери и плода.

Анализ клинического материала показал, что структура по групповым сочетаниям крови матери и плода при неосложненной беременности имеет некоторые особенности в сравнении со структурой во всей массе наблюдений. Так, если из общего числа сочетаний групп крови матери и плода, зарегистрированных сплошным методом в течение одного календарного года в стационаре, несовместимые и для матери, и для плода сочетания составляли $7,6 \pm 0,64\%$, то при неосложненной беременности этот показатель был равен $4,0 \pm 0,79\%$. Меньший удельный вес при неосложненной беременности имели также одnogруппные сочетания — $54,1 \pm 2,81\%$ против $58,8 \pm 1,19\%$ во всей массе наблюдений.

Характер сочетания групп крови матери и плода в обычных клинических условиях до родов определить не представляется возможным. Вместе с тем вне зависимости от групповой принадлежности крови плода ряд показателей иммунологического состояния связан только с АВО-принадлежностью крови женщины.

Имеются многочисленные данные литературы, обобщенные П. Н. Косяковым (1965), свидетельствующие о различии в химической структуре групповых полисахаридов А и В. Известно также их различное биологическое значение, связанное с неодинаковой распространенностью в живой природе веществ, сходных по структуре с А- и В-факторами крови. Так, если близкие по антигенным свойствам фактору А полисахариды весьма широко распространены, то субстанции, сходные с фактором В, встречаются редко. Кроме того, фактор А обладает свойствами в течение длительного времени сохраняться в организме, в связи с чем при последующем контакте с этим веществом или сходными субстанциями возможно возникновение патологических состояний [Кэбот Е. А., Мейер М. М., 1968]. Фактор В такими свойствами, очевидно, не обладает.

Замечено, что у здоровых мужчин и небеременных женщин ряд физиологических констант, имеющих отношение к иммунологическим процессам, существенно различается в зависимости от АВ0-принадлежности крови. Так, А. Х. Исмаилов и др. (1974), обследовав 875 доноров крови, нашли при I(0) группе наибольшее количество лимфоцитов и наименьшее содержание эозинофилов и моноцитов в периферической крови. При этом обращает на себя внимание тот факт, что наибольшие показатели содержания лимфоцитов сочетались с минимальной величиной СОЭ, которая, как известно, уменьшается при увеличении активности сывороточной гиалуронидазы [Смирнова Л. Г., 1957].

Не выделяя из общего числа наблюдений женщин с неосложненным течением беременности, мы ранее [Макаричева А. Д., 1975] установили следующие особенности в динамике иммунограммы при несовместимых для матери сочетаниях групп крови. Если в крови женщины отсутствует А-фактор, но он имеется у плода, динамика КАИР по триместрам характеризуется большой его величиной в начале беременности (3,6) и постепенным уменьшением к концу (1,2 и 0,9), в среднем во время беременности КАИР равен 1,3. При отсутствии В-фактора в крови женщины и наличии его у плода КАИР по триместрам равен: I триместр — 1,0, II — 2,3, III — 1,9; в среднем во время беременности он равен 1,9. Соответственно особенностям иммунологического статуса в группах выявлялся различный характер осложнений. Учитывая данные о различии в биологической роли групповых факторов крови А и В, мы обследовали две группы здоровых незамужних женщин детородного возраста в середине менструального цикла и выявили (табл. 7) увеличение показателей реакции, а также некоторые признаки персистенции антигенов у лиц, не имеющих в крови А-фактора.

ТАБЛИЦА 7

КАИР вне беременности в зависимости от АВ0-принадлежности крови

Показатели	Группы крови обследованных	
	I (0), III (B)	II (A), IV (AB)
РО	10,1	5,2
В том числе:		
активность ГЛ	11,1	7,7
ВКР лимфоцитов	-1,0	-2,5
АГ	6,1	6,0
В том числе:		
НбF	0,9	2,4
фибриноген	3,5	2,6
тип риноцитограммы	1,7	1,0
КАИР	1,7	0,9

По-видимому, предшествующий частый контакт с субстанциями, сходными с А-фактором крови, подготавливает организм к ответу на А-факторы крови, в связи с чем в начале беременности у женщин I(0) и III(B) групп крови регистрируется значительное и быстрое увеличение показателей РО. В последующем — к концу беременности возможен переход в следующую стадию — к неадекватно низкой РО, к иммунологическому параличу. Удельный вес неосложненной беременности при таких сочетаниях уменьшается во II триместре.

В связи с малой распространенностью веществ, близких по структуре и антигенным свойствам В-фактору крови, проникающие от плода с первых недель В-антигены у женщин I(0) и II(A) групп крови вызывают только начальные стадии формирования специфических приспособительных механизмов, участвующих в нейтрализации такого полисахарида. Как при всякой иммунизации, осуществляющейся в первый раз, при условии недостаточности РО в начале беременности и персистенции антигена, постоянно поступающего от плода, одновременно может формироваться сенсibilизация организма, которая к концу беременности может завершиться аллергией. Возможность истощения приспособительных механизмов в этом случае менее вероятна, так как только с началом беременности они получили свое развитие. Удельный вес неосложненной беременности уменьшается при таких сочетаниях к концу беременности.

ИНТЕРВАЛ МЕЖДУ БЕРЕМЕННОСТЯМИ И НЕОСЛОЖНЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Специалистами теоретической иммунологии обсуждается: 1) могут ли иммунологические процессы при повторной беременности расцениваться как вторичный иммунологический ответ и 2) почему продолжительность повторной беременности не меньше, чем первой, несмотря на то, что повторный аллотрансплантат от того же донора обычно отторгается быстрее первого.

Вторичный иммунологический ответ характеризуется лишь более быстрым течением отдельных стадий процесса. Очевидно, при повторной встрече с антигеном обязательным условием формирования нормального ответа является такой интервал времени между воздействиями, при котором усиленная первой встречей реакция возвращается к исходному уровню и из организма полностью выводятся антигены и продукты деградации.

Из трансплантационной иммунологии известно [Зотиков Е. А., 1964; Петров Р. В., 1968; Тананов А. Т. и др., 1977], что иммунитет к аллотрансплантату сохраняется немногим более месяца, специальными методами удается выявить признаки иммунитета через 6—8 мес и лишь иногда — через год. По данным Е. А. Кэбота и М. М. Мейера (1968), способность быстро реагировать на полисахаридные антигены, правда в меньшей выраженности

(титр антител — 30—50% от максимального), у человека сохраняется даже в течение нескольких лет.

Поскольку после родов повторная беременность наступает обычно через много месяцев, иногда — через несколько лет, ожидать ускорения процессов «отторжения» плодного яйца нет оснований. Но главное, что отличает повторную беременность от повторного аллотрансплантата от того же донора и определяет нормальную продолжительность повторной беременности, наступившей даже через короткое время, — индивидуальная антигенная специфичность тканей каждого плода, не совпадающая с антигенной специфичностью тканей братьев и сестер, родившихся ранее. Можно сказать, что каждая беременность у многорожавших — это первичная встреча материнского организма с антигенами тканевой совместимости плода.

Однако функциональное состояние системы иммуногенеза после первой беременности существенно изменяется. С одной стороны, первое сильное воздействие антигенов вызывает пролиферативные процессы в лимфоидной ткани большей интенсивности, чем все последующие воздействия того же антигена [Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л., 1968]. Во время беременности замечены различия в состоянии лимфоидной системы у перво- и повторнородящих женщин. Так, пролиферативные процессы в околосоудистых образованиях и в костном мозге больше выражены у первобеременных [Даниахий М. А., 1937; Мильченко И. П., 1947]. Однако на ранних сроках беременности у рожавших животных выявляется инфильтрация эндометрия лимфоидными элементами и тучными клетками, что не выявляется у нерожавших и коррелирует с плодовитостью [Бурков И. А., 1978].

С другой стороны, после значительного усиления иммунологических процессов, с которыми связано развитие каждой беременности, при новом антигенном воздействии может, очевидно, проявиться определенное угнетение функции системы иммуногенеза.

Анализ сравнительных данных динамики иммунограммы у перво- и повторнородящих позволяет подтвердить описанные положения о различии скорости и интенсивности пролиферативных процессов в лимфоидной ткани и различной ее функциональной активности по этим группам.

Так, на 11—14-й неделе беременности большая положительная величина ВКР лимфоцитов (+5,5%) отмечается у первобеременных, у повторнородящих она равна в эти сроки только +2,2%. Вместе с тем выход ГЛ из лимфоцитов при разрушении их *in vitro* и активность сывороточной ГЛ в этот период выше у повторнородящих: в сыворотке крови последних она равна 19,2, у первобеременных — 11,8. Эти факты говорят об определенной готовности организма повторнородящих к иммунологическому ответу. У первобеременных, вероятно, только после 33-й недели беременности лимфоциты периферической крови

достигают максимальной функциональной активности, и ГЛ в сыворотке крови в этой группе наблюдений становится достоверно более высокой — 15,2 против 10,4 у повторнородящих. Замечены и некоторые различия в показателях содержания антигенов плода в крови матери: в отдельные сроки второй половины беременности содержание HbF выше у повторнородящих, что совпадает с данными литературы (Bai K. S. et al., 1974).

Динамика показателей в группе женщин, имевших в прошлом только аборт, в первой половине беременности совпадает с динамикой соответствующих показателей у повторнородящих, во второй половине — отмечается сходство в показателях с данными по группе первородящих женщин.

В последние годы подвергаются сомнению известные из классического акушерства данные о различии в частоте некоторых осложнений у перво- и повторнородящих женщин. Более того, частота токсикозов отечно-нефротического ряда, считавшихся прежде «привилегией» первородящих, значительно увеличивается у женщин, имевших в прошлом 5—6 родов и более. Кроме того, замечены связь частоты возникновения осложнений с характером течения прошлой беременности, а также увеличение частоты совместимых сочетаний групп крови с числом беременностей в прошлом [Бокариус Л. В., Головачев Г. Д., 1973].

Увеличение частоты различных осложнений у повторнородящих зависит от продолжительности интервала между беременностями [Скосырева Г. А., 1975; Степанянц Р. И., 1978]. При коротком интервале между беременностями в частоте некоторых осложнений может играть роль не только своеобразное «истощение» факторов реакции после предыдущей беременности, но и персистенция полисахаридных антигенов. Мы проследили динамику показателей иммунограммы у 35 женщин в течение 3 лет при частом повторном обследовании в интервалах между беременностями (табл. 8). В качестве контрольных данных в табл. 8 приведены показатели здоровых женщин детородного возраста, обследованных в середине менструального цикла. Как оказалось, в течение первого месяца после родов отмечается низкая величина РО за счет отрицательной ВКР лимфоцитов, КАИР равен в этот месяц 0,5. К концу первого года после родов отмечается значительное увеличение активности сывороточной ГЛ, и КАИР к концу первого года достигает 3,5. Показатель АГ в течение первого года больше, чем у нерожавших. Второй год после родов характеризуется постепенным уменьшением величины КАИР, и к третьему году он приближается к показателю нерожавших женщин.

В соответствии с характеристикой исходного иммунологического состояния получены различные данные клинического анализа в зависимости от времени наступления повторной беременности: частота неосложненной беременности увеличивается по мере увеличения интервала между беременностями. Так, если

Динамика КАИР после неосложненной беременности, завершившейся своевременными родами

Показатели	Конт- роль	II период родов	Срок после родов				
			1 мес	2-6 мес	7-12 мес	1 г 1 мес-2 г	3 г и бо- лее
РО	8,8	9,5	2,7	11,7	20,8	9,8	8,8
В том числе:							
активность ГЛ	8,8	10,0	8,6	11,6	19,0	9,5	6,9
ВКР лимфоци- тов	-0,03	-0,5	-5,9	+0,1	+1,8	+0,3	+1,9
АГ	6,0	8,3	5,8	6,8	6	6,3	5,7
В том числе:							
НьФ	1,4	2,1	1,8	2,2	1,4	1,9	1,2
фибриноген	3,2	5,2	2,7	3,3	3,1	3,0	3,1
тип риноцито- граммы	1,4	1,0	1,3	1,4	1,5	1,4	1,4
КАИР	1,5	1,1	0,5	1,7	3,5	1,6	1,5

повторная беременность наступает в течение первого года после родов, неосложненное течение отмечается только в 47,3% случаев, при интервале между беременностями в 1—3 года этот показатель равен 56,3%, и только в случаях наступления повторной беременности через 3 года и более после родов неосложненное течение регистрируется в большинстве наблюдений — в 71,2% случаев.

Основным осложнением у часто беременеющих женщин является анемия [Жученко П. Г., 1965]. По нашим данным, в группе женщин, у которых повторная беременность наступила в первый год после родов, анемия встретилась в 50,6% случаев. Это подтверждает предположение о своеобразном «истощении» системы иммуногенеза после предыдущей беременности. Формирующаяся вследствие недостаточности реакции персистенция антигенов может привести к возникновению сенсibilизации и аллергии, что отражается на увеличении частоты токсикозов у многорожавших.

Таким образом, оптимальным интервалом между беременностями следует считать 2—3 года.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ЖЕНЩИНЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Возрастные изменения иммунологического состояния больше изучены в процессе старения. Так, Р. В. Петров и Р. М. Хаитов (1975) считают, что при старении уменьшается количество кроветворных стволовых элементов в различных отделах крове-

творной системы, снижается уровень синтеза антител [Уманский С. Ш., 1974].

Изменяется с возрастом способность реагировать и на антигены плода. В экспериментах показано [Шполянский Г. М., 1943], что анафилактический шок, воспроизводимый введением экстракта собственной плаценты, у молодых животных протекает легче.

Клинический опыт определяет оптимальный репродуктивный возраст в 20—30 лет. В зависимости от возраста не только отмечены изменения в частоте осложнений, но и установлены некоторые пока малообъяснимые особенности беременности: по мере увеличения возраста увеличивается частота совместимых по АВО-принадлежности сочетаний крови матери и плода [Бокариус Л. В., Головачев Г. Д., 1973].

С возрастом уменьшается частота неосложненной беременности, особенно резко — после 40 лет [Altmann P., Kucera H., 1975]. Однако у очень молодых — до 16 лет — неосложненная беременность встречается реже, чем у 20—30-летних [Jürgens H., Zippich K. W., 1975].

По нашим данным, у первородящих в возрасте до 20 лет неосложненная беременность встречается в 58%, в возрасте 20—29 лет — в 72,3%, в возрасте 30 лет и более — в 39,4% случаев.

В литературе пока недостаточно данных, объясняющих различия в характере осложнений у молодых и старых первородящих. Известно лишь, что в молодом возрасте чаще встречаются осложнения, протекающие с усиленной иммунологической реакцией: преждевременные роды, спонтанные аборт. У старых первородящих увеличивается частота осложнений, протекающих с недостаточностью иммунологической реакции.

ТАБЛИЦА 9

КАИР нерожавших женщин в зависимости от возраста

Показатели	Возраст		
	до 20 лет	20—29 лет	30 лет и более
РО	8,0	8,7	5,9
В том числе:			
активность ГЛ	9,8	8,7	5,4
ВКР лимфоцитов	-1,8	0	+0,5
АГ	4,1	5,9	6,8
В том числе:			
НбФ	0,3	1,4	1,9
фибриноген	2,2	3,0	3,1
тип риноцитограммы	1,6	1,5	1,8
КАИР	2,0	1,5	0,9

Анализ показателей иммунограммы женщин различных возрастных групп, обследованных до начала половой жизни (табл. 9), позволяет сделать вывод о том, что особенности течения беременности связаны с исходным иммунологическим статусом. КАИР уменьшается с возрастом не только в связи с увеличением содержания антигенов во внутренней среде, но и с отчетливым уменьшением активности сывороточной ГЛ после 30 лет.

СЕЗОННОСТЬ И НЕОСЛОЖНЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

У здоровых женщин детородного возраста в определенный сезон, чаще всего в летнее время, отмечаются ановуляторные циклы.

Известны сезонные колебания и в нарушениях менструаций, особенно в период становления. Связь осложнений беременности с сезонами года еще недостаточно выяснена. Как правило, исследователям не удается обнаружить четких различий по сезонам в показателях частоты осложнений беременности либо встречаются противоречивые данные. Это связано с тем, что в каждом наблюдении сезон определяют по финалу беременности — по дате родов или аборта [Гулюк Н. Г., 1961; Чуприков А. П., Назаров К. Н., 1978]. Вместе с тем любое нарушение процессов беременности, выявляемое даже в самом конце ее, является результатом конфликтных взаимоотношений между материнским организмом и развивающимся плодом с самых ранних стадий. При изучении сезонности любых осложнений следует учитывать, в какое время года начала развиваться беременность, т. е. наступило зачатие. При этом простой пересчет на 9 календарных месяцев — от родов к зачатию — тоже ошибочен: даже при распределении по месяцам родов зрелым плодом возможна ошибка в определении сезона зачатия на 12—13 нед, т. е. на целый сезон. Например, роды 1 декабря на 42—43-й неделе беременности попадают в одну группу с родами, происшедшими 31 декабря на 36-й неделе беременности. Зачатие в первом наблюдении произошло примерно 11 февраля, во втором — 1 мая.

Анализ помесячного распределения 43707 родов за 1977—1978 гг. по г. Новосибирску, проведенный общепринятым методом, не позволил выявить различий по сезонам. При специальном изучении 2906 родов с определением месяца зачатия в каждом наблюдении установлено, что наименьшее число зачатий приходится на сентябрь, наибольшее — на апрель, различия достоверны при $p < 0,01$ (рис. 1). Это согласуется с результатами исследования КАИР у здоровых женщин вне беременности, проведенного в эти месяцы года (табл. 10).

Уменьшение числа зачатий в конце лета объясняется сезонным увеличением показателей иммунологической реакции в

этот период года, наибольшее число зачатий в апреле совпадает с минимальными показателями иммунологической реакции.

Если беременность наступает в весенние месяцы на фоне низких показателей иммунологической реакции, антигенное воздействие плода вызывает адекватное увеличение показателя РО, и КАИР к концу I триместра достигает величины 2,1. В дальнейшем в течение всей беременности его величины колеблются в пределах от 1,1 до 2,0, что соответствует средним показателям

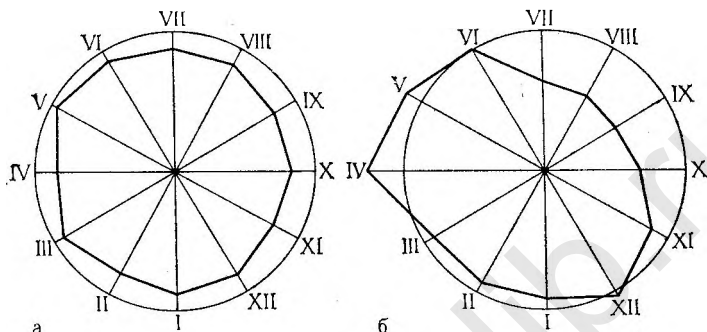


Рис. 1. Диаграмма распределения числа беременностей, закончившихся родами в течение года:
а — по дате родов, б — по времени зачатия.

при неосложненной беременности. Беременность, начавшая свое развитие в августе — сентябре, на фоне усиленной реакции организма, характеризуется периодом усиленной РО до II триместра, к концу беременности КАИР равен 0,9. Со II триместра формируется персистенция антигенов ($АГ=10,5$), которая способствует развитию осложнений. Процент неосложненной

ТАБЛИЦА 10

КАИР вне беременности в группе здоровых женщин в различные сезоны года

Показатели	Время обследования	
	весна	осень
РО	5,5	13,3
В том числе:		
активность ГЛ	8,7	11,1
ВКР лимфоцитов	-3,2	+2,2
АГ	6,3	5,8
В том числе:		
НбF	1,6	1,5
фибриноген	3,2	3
тип риноцитогаммы	1,5	1,3
КАИР	0,9	2,3

беременности по группам наблюдений в зависимости от времени зачатия различается весьма существенно: наибольший удельный вес неосложненной беременности отмечается при зачатии в весенние месяцы — 78%, наименьший в осенние — 60,4%.

Если в работах, посвященных сезонности осложнений беременности и неблагоприятных ее исходов для плода, где проводился анализ по дате родов, произвести пересчет на 9 календарных месяцев — на время зачатия, то даже при таком грубом и неточном пересчете подтверждаются наши данные об ухудшении течения беременности, начавшейся в конце лета и осенью. Без учета исходного иммунологического фонда перед наступлением беременности трудно связать противоречивые данные о неравномерном распределении частоты некоторых осложнений беременности в течение года с такими факторами, как неустойчивые погодные условия зимой, недостаток витаминов весной и пр.

ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И НЕОСЛОЖНЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Вне беременности у женщин, страдающих заболеваниями инфекционно-аллергического генеза, была зарегистрирована (табл. 11) высокая РО, связанная с повышением активности сывороточной ГЛ и положительной ВКР лимфоцитов. При неосложненной беременности, развивающейся на фоне экстрагениальной патологии, КАИР в среднем был равен 1,8 (15,6 : 8,9). Высокая РО сохранялась в этом случае в течение I—II триместров, что, очевидно, обеспечивало инактивацию «двойной дозы» полисахаридных антигенов: поступающих от плода и возникающих в организме матери в связи с заболеваниями.

ТАБЛИЦА 11

КАИР вне беременности в группе женщин с заболеваниями инфекционно-аллергического генеза

Показатели	Группы обследованных	
	Здоровые	Больные
РО	8,8	16,8
В том числе:		
активность ГЛ	8,8	15,7
ВКР лимфоцитов	-0,03	+1,1
АГ	6,0	6,8
В том числе:		
НьФ	1,4	2,0
фибриноген	3,2	3,0
тип риноцитогаммы	1,4	1,8
КАИР	1,5	2,5

Мы не располагаем данными для определения частоты нормальной беременности при общей патологии, однако большая частота осложнений при экстрагенитальных заболеваниях общеизвестна.

Следует отметить, что в литературе встречаются противоречивые данные о влиянии беременности на течение некоторых заболеваний инфекционно-аллергического генеза — ревматизма, туберкулеза, бронхиальной астмы. Поскольку иммунологическое состояние при перечисленных заболеваниях существенно различается в зависимости от стадии процесса, можно думать, что влияние беременности на течение заболевания во многом определяется именно исходным иммунологическим статусом.

Таким образом, течение беременности в большой мере зависит от иммунологического состояния организма женщины, которое, в свою очередь, определяется рядом известных биологических факторов. Удельный вес неосложненной беременности уменьшается при исходном повышении КАИР. Имеются основания полагать, что многие воздействия внешней среды (климатогеографические, производственные и пр.) оказывают существенное влияние именно на исходный иммунологический фон, который и определяет течение иммунологических процессов при наступившей беременности. Об этом свидетельствуют результаты исследований Г. А. Скосыревой (1979), В. С. Левчук, 1977 и др., выполненных с применением иммунограммы.

В заключение следует отметить одну деталь в динамике показателей иммунограммы при неосложненной беременности, которая подробно описана нами ранее (1979).

У части женщин в сроки 20—22 нед беременности отмечено кратковременное увеличение показателя РО до 17,2, КАИР — до 1,9. Этот период предшествует существенным изменениям в иммунологическом состоянии плода и в плаценте, в результате которых в дальнейшем в регуляции иммунологических процессов в системе «мать—плацента—плод» определенную роль начинает выполнять организм плода, после чего КАИР вновь уменьшается. Значительное или длительное увеличение показателей РО на 20—22-й неделе беременности неблагоприятно, с точки зрения возможности прерывания беременности.

Глава 3

НЕДОНАШИВАНИЕ

Наибольшее число исследований, касающихся роли иммунологических факторов в патогенезе осложнений беременности, проводится при недонашивании. Это связано с тем, что досрочное прерывание беременности более всего напоминает ускоренное отторжение трансплантата, если рассматривать

иммунологические процессы во время беременности с позиций трансплантационного иммунитета.

Как правило, при исследованиях с применением традиционных иммунологических методов отмечается малое отличие показателей при недонашивании в сравнении с таковыми при неосложненной беременности. Предлагаемые для трактовки таких результатов гипотезы не позволяют охарактеризовать сущность иммунологических процессов при этом нарушении беременности.

Трудности в определении показателей иммунологической реакции при недонашивании обычно связаны с еще одной методической особенностью выполняемых исследований: как правило, не прослеживается динамика показателей перед прерыванием беременности, обследуются лишь лица с явными клиническими проявлениями угрозы недонашивания и затем — через некоторое время после лечения, которое существенно изменяет показатели и не всегда отражает переход в физиологическое состояние.

Мы обследовали женщин при полном клиническом здоровье в разные сроки беременности и, следовательно, в различное время до прерывания беременности. И только *post factum* анализировали результаты обследования, определяя в каждом случае коэффициент адекватности реакции (КАИР) и учитывая возможность влияния различных дополнительных факторов. Поэтому появилась возможность проследить последовательность перестройки иммунологических процессов перед недонашиванием в доклинической стадии и определить тип нарушения при этом осложнении (табл. 12).

ТАБЛИЦА 12

Динамика КАИР по срокам до спонтанного прерывания беременности

Показатели	Неосложненная беременность	Срок до прерывания беременности в неделях			
		5 и более	4-3	2	1
РО	12,1	12,6	11,3	16,7	18,0
В том числе:					
активность ГЛ	11,1	12,1	9,9	15,9	17,2
ВКР лимфоцитов	+1,0	+0,5	+1,4	+0,8	+0,8
АГ	8,3	8,5	6,9	9,2	7,4
В том числе:					
НьФ	3,0	3,2	2,1	3,4	1,8
фибриноген	3,7	3,8	3,5	4,0	3,8
тип риноцитограммы	1,6	1,5	1,3	1,8	1,8
КАИР	1,5	1,5	1,6	1,8	2,4

За 5 и более недель до прерывания беременности показатели иммунограммы при недонашивании практически не отличаются от таковых при неосложненной беременности. Обращает на себя

внимание лишь более высокий показатель содержания HbF — 3,2% против 3,0% в норме. Вероятно, поступление клеток крови плода в большем, чем обычно, количестве в русло крови матери играет иммунизирующую роль. Содержание неклоточных антигенов, в частности суммарное количество мукополисахаридов, при этом бывает меньше нормального [Розуменко М. Б. и др., 1969; Макаричева А. Д., 1979].

За 3—4 нед до прерывания беременности зарегистрированы увеличение ВКР лимфоцитов и уменьшение содержания антигенов во внутренней среде, КАИР увеличивается до 1,6. Еще большее увеличение КАИР зарегистрировано за 1—2 нед до прерывания беременности за счет значительного увеличения активности сывороточной ГЛ.

Таким образом, в течение последнего месяца перед досрочным прерыванием беременности постепенно происходят изменения, характеризующиеся неадекватным усилением иммунологической реакции организма с одновременным уменьшением уровня антигенов в крови, которые можно расценить как иммунитет. Поэтому у молодых и соматически здоровых беременных не обнаруживаются признаки какого-либо нарушения общего состояния в 20—50% случаев недонашивания.

Непосредственный механизм возникновения сократительной деятельности матки в этой ситуации, очевидно, связан с теми же воздействиями на мускулатуру матки, что и в конце неосложненной беременности. В результате значительного повышения активности литических ферментов появляется большое количество продуктов распада полисахаридов. С усилением транспорта мономерных углеводных компонентов в клетки увеличивается внутриклеточная концентрация натрия, вследствие чего изменяется мембранный потенциал гладких мышц. Натрийурез при досрочном прерывании беременности резко уменьшается [Кравцова Г. Б., 1966], но процесс, как и при своевременных родах, ограничен выраженным «лимфоидным валом» — лимфоидной инфильтрацией, распространяющейся с внутренней поверхности в толщу стенки матки [Чернышева Л. И., 1971] и формирующейся в течение длительного времени, что проявляется положительной ВКР лимфоцитов в последние недели перед прерыванием беременности.

Несомненно, значительная часть зародышей гибнет в результате усиления иммунологической реакции на самых ранних стадиях развития. Это — вариант недонашивания, который клинически проявляется бесплодием. В таком случае говорят о местном иммунном ответе, выражающемся в ингибировании оплодотворения или в гибели оплодотворенных яйцеклеток.

Наши наблюдения (табл. 13) показали, что при бесплодии с неясной клинической причиной в период овуляции показатели иммунологической реакции достоверно превышают таковые в контрольной группе и КАИР равен 2,5, что можно расценить как своеобразный иммунитет.

КАИР при бесплодии с неясной клинической причиной

Показатели	Группа обследованных	
	Здоровые	Страдающие бесплодием
РО	8,8	15,8
В том числе:		
активность ГЛ	8,8	15,5
ВКР лимфоцитов	-0,03	+0,3
АГ	6,0	6,2
В том числе:		
НбГ	1,4	1,9
фибриноген	3,2	2,9
тип риноцитограммы	1,4	1,4
КАИР	1,5	2,5

Свидетельством того, что иммунологическая перестройка при недонашивании представляет собой усиление и ускорение течения обычных процессов, является характер гистологических и морфологических изменений хориона и плаценты при недонашивании, которые напоминают нормальное «старение» в конце доношенной беременности. При спонтанном аборте даже на 15-й неделе в плаценте могут быть выявлены все признаки зрелости и состояние децидуальной оболочки, типичное для доношенной беременности [Werner Ch., Bender H. G., 1974].

Мы полагаем, что одним из признаков полноценного завершения процессов формирования плаценты является уменьшение показателей реакции материнского организма с 15-й недели несложненной беременности до $10,7 \pm 1,13$ против $18,6 \pm 1,7$ в сроки 11—14 нед. В части случаев показатель РО уменьшается раньше 15-й недели и к этому сроку имеет величину меньше 10,0. Как показали данные дальнейшего наблюдения за группой женщин, обследованных в эти сроки, при показателе РО меньше 10 частота недонашивания увеличивается до 18,8%.

Клинические признаки, как известно, не всегда позволяют своевременно диагностировать угрозу прерывания беременности. Обычные симптомы: повышение тонуса маточной мускулатуры, боли в нижних отделах живота и др. могут отсутствовать или проявляться довольно поздно. По данным Р. С. Мирсагатовой (1956), при угрозе недонашивания, связанного с иммунными нарушениями, резко пониженный тонус матки сочетается с жалобами на длительные ноющие и схваткообразные боли, чувством тяжести в низу живота.

Преобладают жалобы на общее плохое самочувствие, проявляющееся слабостью, сонливостью, головной болью, эмоциональной неустойчивостью. Другие исследователи [Воронцов А. А.,

1958] при угрозе недонашивания в связи с иммунологическим конфликтом отмечают единственный симптом — прогрессирующую общую слабость. Повышение тонуса матки при угрозе недонашивания обычно отмечается только в половине наблюдений.

Наши данные подтверждают непостоянство и малое значение обычных клинических признаков угрозы недонашивания (табл. 14). При анализе клинического течения беременности в случаях самопроизвольного досрочного прерывания были выявлены 3 признака, позволяющие с большой долей вероятности прогнозировать недонашивание.

ТАБЛИЦА 14

Частота некоторых клинических признаков угрозы недонашивания по срокам до прерывания беременности, % (по А. В. Хаснулиной, 1979)

Симптомы	Срок до прерывания беременности, нед.			
	8-5	4-3	2	1
Отсутствие клинических симптомов	74,4	67,1	61,0	54,9
Боли в нижних отделах живота и в пояснице	19,5	19,5	19,5	19,5
Боли в нижних отделах живота и в пояснице в сочетании с повышением тонуса и возбудимости матки	3,7	4,9	11,0	13,4
Кровянистые выделения из половых путей	—	2,4	2,4	3,7
Боли в нижних отделах живота и в пояснице в сочетании с повышением тонуса матки и кровянистыми выделениями из половых путей	2,4	6,1	6,1	8,5

Один из них — классический лабораторный диагностический метод: определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

В 1970 г., анализируя большой клинический материал, мы обратили внимание на то, что малая величина СОЭ (менее 10 мм/ч) в I-м триместре беременности отмечается у женщин, у которых в дальнейшем произошло досрочное прерывание беременности. Позже значение малой СОЭ для прогноза недонашивания подтвердила Г. И. Сибирякова (1972). Так, при низкой величине СОЭ до 16-й недели автор отметила преждевременные роды в 20,5% случаев, смертность новорожденных — в 5,9%, в то время как при высоких значениях СОЭ эти показатели были равны соответственно 4,1% и 3,8%. Более того, автором было

показано, что внутриутробная асфиксия плода во время родов встретилась при низкой СОЭ в момент угрозы недонашивания в $40,2 \pm 2,2\%$ случаев, в то время как у женщин с клиническими признаками угрозы недонашивания, но с высоким показателем СОЭ в этот период — только в $12,6 \pm 5,2\%$.

Таким образом, малые величины СОЭ, которые зависят от повышения активности сывороточной ГЛ [Смирнова Л. Г., 1957], позволяют предполагать в дальнейшем возможность недонашивания и гибели плода.

Другой клинический прогностически неблагоприятный признак, с точки зрения возможности недонашивания, — носовые кровотечения.

Еще М. Рунге в 1913 г. отмечал, что во время беременности происходят существенные изменения в состоянии слизистой оболочки носа, нередко сопровождающиеся носовыми кровотечениями. При неосложненном течении беременности носовые кровотечения отмечаются в конце ее и могут носить такой тяжелый и упорный характер, что некоторые клиницисты [Фотин А. В., 1966] предлагают выделять этот синдром в отдельную нозологическую форму патологии беременности, связывая механизм его возникновения с повышением ломкости сосудистых стенок, с повышением их проницаемости. Такие тяжелые кровотечения могут возникнуть не только из слизистой оболочки носа, С. А. Путилин (1963) описывает тяжелое кровотечение из стенки мочевого пузыря. Установить причину его не удалось, позже наступила антенатальная гибель плода.

Под нашим наблюдением находились 43 женщины, страдающие частыми носовыми кровотечениями во время беременности. Первые симптомы возникали в среднем на 16-й неделе беременности и сохранялись в течение 5 нед. У 19 из них визуальные изменения в слизистой оболочке носа не определялись, у остальных выявлялись признаки ринопатии: повышенная кровоточивость, отек и пятнистость. Иммунологический статус в момент проявления ринопатии характеризовался типичным для усиленного иммунологического ответа соотношением показателей: при малых величинах, отражающих содержание антигенов во внутренней среде, реакция организма, связанная с усилением активности сывороточной ГЛ, была повышена (табл. 15).

По данным клинического анализа, проявление ринопатии в форме носовых кровотечений сочетается со значительными изменениями показателей иммунограммы и неблагоприятными исходами беременности в этих наблюдениях: у 12 женщин из 43 (27,9%) после периода носовых кровотечений появились симптомы угрозы недонашивания, сохранить беременность не удалось у 9 (20,9%), в том числе в одном наблюдении была зарегистрирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Кроме того у 10 женщин (23,3%) отмечены токсикозы отечно-нефротического ряда, протекающие, как и недонашивание, с высокими показателями РО.

КАИР при носовых кровотечениях во время беременности

Показатели	Неосложненная беременность	Ринопатия беременных
РО	12,1	21,0
В том числе:		
активность ГЛ	11,1	19,8
ВКР лимфоцитов	+1,0	+1,2
АГ	8,3	7,4
В том числе:		
НбF	3,0	2,4
фибриноген	3,7	3,8
тип риноцитограммы	1,6	1,2
КАИР	1,5	2,8

И третьим неблагоприятным прогностическим признаком при недонашивании является одна из форм дерматоза беременных — локальный или генерализованный кожный зуд.

Кожный зуд — наиболее частая форма дерматозов беременных [Замогильная Л. С., 1973; Иванов И. П., Федосова Г. Ф., 1979]. Механизм его возникновения следует искать в особенностях кровоснабжения и трофики в коже, которые способствуют повышенной концентрации КМПС [Савицкий Н. Н., 1961; Лабори Х., 1970]. Определенную роль в возникновении зуда может играть усиление активности ряда ферментов [Dugois P., Amblard P., 1971].

Интерес представляют наблюдения S. C. Kasdon и B. Mass (1953) о частых сочетаниях кожного зуда со striae gravidarum, которые являются результатом нарушения в состоянии основного вещества соединительной ткани с разрывом коллагеновых и эластических волокон. Такая деструкция полисахаридсодержащих субстанций в коже и подкожной клетчатке подтверждает роль активации ферментной системы ГЛ при зуде беременных.

Причиной усиления иммунологической реакции при зуде кожи беременных может быть увеличение степени несовместимости матери и плода за счет различий по группам крови [Гриджик Л. П., 1973] или многоплодия. В наших наблюдениях несовместимые для матери по АВ0-факторам сочетания встретились при зуде кожи в 35,3% случаев против 14,5% в контроле и многоплодие — в 40% против 1,2% в контроле.

Частота кожного зуда, по нашим данным, равна 3,8%, она увеличивается до 12,3% в диспансерной группе беременных, страдающих угрозой недонашивания или привычным недонашиванием. По данным S. C. Kasdon, B. Mass (1953), частота осложнения равна 13%.

Из общего числа беременных, страдающих кожным зудом, угроза недонашивания была зарегистрирована у 44,0%,

сохранить беременность не удалось у 28,0%. Другие осложнения беременности, характеризующиеся высокой РО — токсикозы отечно-нефротического ряда — встретились при кожном зуде в 28,0%. С. А. Селицкий (1929) описывает наблюдение, где возникновение зуда за 7 дней до родов отмечалось при каждой из 15 беременностей.

Чаще встречается генерализованный зуд кожи, локальный встретился в наших наблюдениях только в 27,8% случаев. В I триместре кожный зуд возник у 20% беременных, во II — у 36,0%, после 32-й недели — у 44,0%. Уменьшить проявление дерматоза лечебными мероприятиями удалось только в 12,0% случаев. В первые часы или сутки после родов и аборта кожный зуд, как правило, исчезает.

Динамика показателей иммунограммы при кожном зуде беременных (табл. 16) говорит о том, что в любом сроке беременности показатель РО превышает таковой при неосложненной беременности, соответственно выше нормального и КАИР. Эти данные подтверждают единую сущность иммунологических процессов при кожном зуде и недонашивании.

ТАБЛИЦА 16
КАИР при кожном зуде беременных

Показатели	Неосложненная беременность	Кожный зуд беременных
РО	12,1	22,0
В том числе:		
активность ГЛ	11,1	16,0
ВКР лимфоцитов	+1,0	+6,0
АГ	8,3	9,5
НьФ	3,0	3,7
фибриноген	3,7	3,8
тип риноцитограммы	1,6	2,0
КАИР	1,5	2,3

Таким образом, прогностически неблагоприятными признаками, с точки зрения возможности недонашивания, следует считать низкие показатели СОЭ, носовые кровотечения и кожный зуд у беременных. Сочетания перечисленных симптомов нередко встречаются в клинике общей патологии [Гольдштейн Л. М., 1971].

Максимальное число случаев спонтанного досрочного прерывания беременности, по нашим данным, совпадает с соответствующими «критическими периодами» в развитии беременности — с теми сроками, когда при неосложненной беременности регистрируется увеличение показателей иммунологической реакции и коэффициент адекватности приближается к 2,0 или превышает эту величину.

Так, при ранних абортах (табл. 17) 55,6% случаев прерывания беременности отмечено в 11—14 нед беременности, когда при неосложненной беременности КАИР равен 2,4. 50% поздних абортов произошло на 20—22-й неделях, когда КАИР в норме равен 1,9. Преждевременные роды на 33—36-й неделях составили 43,2% от общего их числа, что совпадало с величиной КАИР при неосложненной беременности, равной 1,9. Во все указанные сроки величина КАИР при неосложненной беременности была равна 1,9—2,4, в случаях недонашивания этот показатель был значительно выше. Перед прерыванием беременности на 11—14-й неделе КАИР был равен 5,5 (36,0:6,7), на 20—22-й неделе — 2,4 (17,4:7,4), на 33—36-й неделе — 2,5 (20,1:8,0). В случаях прерывания беременности на 5—8-й неделях КАИР был равен 1,5 (14,2:9,2), в контроле — 1,0.

Таким образом, при любом сроке беременности последние недели перед недонашиванием характеризуются значительным увеличением показателя КАИР, что соответствует состоянию иммунитета и позволяет прогнозировать прерывание в доклинической стадии.

Наиболее отчетливо выражена динамика показателей иммунограммы и коэффициента адекватности, типичная для развития иммунитета при недонашивании, совершившемся впервые (табл. 18). Вне зависимости от срока беременности за 3—4 нед до прерывания в большинстве случаев при отсутствии каких-либо клинических симптомов угрозы недонашивания величина КАИР значительно превышает показатель в контроле, еще более увеличивается он за 2 нед до прерывания беременности. При привычном недонашивании показатели иммунограммы имеют свои особенности, которые будут отмечены позже.

Особая форма недонашивания — missed abortion — также является проявлением иммунитета. Как показывает клинический опыт, выяснить причину антенатальной гибели плода не удается в значительной части наблюдений, предвидеть антенатальную гибель плода еще более затруднительно.

По нашим данным (3 наблюдения), показатель КАИР возрастает до 4,1 за 1,5—2 мес до антенатальной гибели плода. Это чаще всего совпадает с 20—22-й неделями беременности.

ТАБЛИЦА 17

Распределение беременностей по срокам прерывания

Вариант недонашивания	Сроки беременности, нед	Количество наблюдений, %
Ранние аборты	5—8	22,2
	9—11	22,2
	12—14	55,6
Поздние аборты	15—19	25,0
	20—23	50,0
	24—27	25,0
Преждевременные роды	28—32	25,0
	33—36	43,2
	37—38	31,8

Динамика КАИР по срокам до прерывания беременности, происшедшего впервые

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед			
		5 и более	4-3	2	1
РО	12,1	13,3	15,6	29,9	17,9
В том числе:					
активность ГЛ	11,1	12,0	11,0	27,9	16,5
ВКР лимфоцитов	+1,0	+1,3	+4,6	+2,0	+1,4
АГ	8,3	9,6	6,1	9,4	7,2
В том числе:					
НбФ	3,0	4,2	1,7	3,1	1,4
фибриноген	3,7	3,8	3,4	4,3	4,0
тип риноцитограммы	1,6	1,6	1,0	2,0	1,8
КАИР	1,5	1,4	2,6	3,2	2,4

Прогрессивное увеличение показателя реакции в этом варианте недонашивания связано с повышением активности сывороточной ГЛ, однако в последние 2 мес, как правило, регистрируется отрицательная ВКР лимфоцитов: за 5—8 нед она равна —0,8, за 2 нед —2,5%. Кроме того, в течение этих 2 мес зарегистрированы очень низкие показатели содержания фибриногена в плазме —2,2—2,9 г/л. Очевидно, соотношение показателей активности сывороточной ГЛ и содержания фибриногена в плазме крови определяет клинический вариант прерывания беременности. Отсутствие выраженной лимфоидной инфильтрации вокруг тканей плодного яйца (отрицательная ВКР лимфоцитов) также может способствовать увеличению проницаемости плаценты в случаях антенатальной гибели плода.

РОЛЬ СПОСОБСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ НЕДОНАШИВАНИИ

В любых иммунологических процессах усиленный ответ может формироваться либо после нормального ответа, либо как выход из состояния иммунологического паралича (толерантности). При недонашивании удастся проследить эти два возможных варианта иммунитета в зависимости от влияния ряда дополнительных факторов.

После нормального иммунологического ответа, регистрируемого в начале беременности, увеличение показателей реакции может возникать в результате усиления антигенного воздействия, например, при многоплодной беременности. Увеличение РО до неадекватного уровня возникает и в том случае, когда развитие беременности начинается на фоне усиленной иммунологической реакции в связи с определенными биологическими

факторами. И, наконец, в некоторых случаях перед увеличением показателей РО регистрируется состояние иммунологического паралича, выход из которого нередко протекает ускоренно. Но вне зависимости от исходного иммунологического фона динамика показателей иммунограммы и КАИР при недонашивании однотипна. Среди причин недонашивания нам не встречались случаи аномалий хромосомного набора, выявляемого у супругов некоторыми исследователями. Вероятно, генетическая патология, как полагает М. А. Петров-Маслаков (1973), может способствовать гибели зародыша на очень ранних стадиях развития, когда клинический диагноз беременности еще не ставится.

В наших наблюдениях не было случаев заболевания токсоплазмозом или листериозом, которые в этиологии недонашивания не занимают видного места [Бодяжина В. И. и др., 1967].

Существуют разные точки зрения на значение искусственного аборта при первой беременности как причины недонашивания в дальнейшем. Если одни исследователи [Horn B., Kohler E., 1972] связывают недонашивание с перенесенными искусственными абортами, то другие этой связи не находят [Ярославцев А. С., 1972]. Мы тоже не нашли достоверных различий в частоте искусственных аборт по группам женщин, страдающих недонашиванием, и при неосложненной беременности.

При клиническом анализе в части наблюдений (12,1%) видимую причину недонашивания установить не удалось. Динамика показателя КАИР в этой группе наблюдений (табл. 19) говорит о том, что за 3—6 нед до прерывания беременности показатель КАИР достигает 3,0 за счет больших показателей РО. Очевидно, это именно та часть наблюдений, где усиленный ответ развивается после нормального вследствие выраженной степени несовместимости по тканевым антигенам, которую, к сожалению, пока измерить нельзя.

ТАБЛИЦА 19

Динамика КАИР при недонашивании с неясной клинической причиной

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед		
		7 и более	3—6	1—2
РО	12,1	20,0	22,5	21,5
АГ	8,3	12,2	7,4	10,2
КАИР	1,5	1,7	3,0	2,1

Усиленный ответ во время беременности, начавшей свое развитие на фоне нормального иммунологического статуса, формируется за счет усиления антигенного воздействия при резус-конфликтной ситуации (табл. 20). Увеличение «дозы»

Динамика КАИР при недонашивании и резус-конфликтной беременности

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед	
		7-10	1-2
РО	12,1	11,5	26,7
АГ	8,3	6,5	6,9
КАИР	1,5	1,8	3,9

антигенов вызывает усиление ответной реакции и при многоплодии (табл. 21).

ТАБЛИЦА 21

Динамика КАИР при недонашивании и многоплодии

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед			
		11 и более	7-10	3-6	1-2
РО	12,1	8,4	13,4	11,1	14,2
АГ	8,3	5,5	6,0	7,7	5,5
КАИР	1,5	1,5	2,2	1,5	2,5

Роль АВ0-несовместимости крови матери и плода при недонашивании обсуждается акушерами давно [Барский Х. Г., 1927; Sauer J., Kulich V. L., 1964]. Очевидно, характер сочетания групп крови может способствовать усилению исходно нормальной иммунологической реакции материнского организма.

Вместе с тем вне зависимости от характера сочетаний групп крови матери и плода выявляется большая частота преждевременного прерывания беременности только в зависимости от групповой принадлежности крови матери. Это связано с исходной усиленной иммунологической реакцией женского организма на полисахаридные антигены, сходные с А-фактором крови и широко распространенные в природе [Косяков П. Н., 1965]. Мы выявили отчетливое увеличение числа женщин с I (0) и III (B) группами крови, страдающих недонашиванием впервые ($64,2 \pm 2,3\%$), по сравнению с контрольной группой при неосложненной беременности ($57,8 \pm 1,15\%$). В данном случае может идти речь о дальнейшем, еще большем усилении антигенами плода исходно повышенной РО.

Недонашиванию предшествует повышенная РО вне беременности, так же как и в случаях малого интервала между беременностями и родами.

По нашим данным, в конце первого года после родов отмечается наиболее высокая реакция и КАИР равен 3,5. Из общего числа наблюдений, где произошло досрочное прерывание беременности, первобеременные составили 34,5%. Среди повторнобеременных интервал между предыдущей и настоящей беременностью, закончившейся недонашиванием, меньше одного года отмечен у 59,3%, более года — у 40,7%. Особенно заметно это на группе преждевременных родов. Так, частота преждевременных родов при интервале до 1 года была равна $10,1 \pm 2,36\%$, при интервале 1—3 года — $5,3 \pm 1,74\%$, при интервале более 3 лет — $3,0 \pm 2,56\%$.

У практически здоровых женщин начало развития беременности в летне-осенний сезон совпадает с усиленной иммунологической реакцией. Наблюдения над обезьянами позволили точно проследить исходы беременности в зависимости от времени зачатия. Максимальное число случаев гибели плода зарегистрировано при зачатии в июле — августе [Лапин Б. А. и др., 1963]. Наибольшее число преждевременных родов у человека отмечается в зимние и весенние месяцы [Кулакова Т. А., 1965], что соответствует зачатию в конце лета.

По нашим данным, максимальная частота преждевременных родов (9,7%) была при зачатии в августе — сентябре, в период с декабря по май частота недонашивания составила 5,2%. Распределение числа случаев недонашивания по экстенсивному показателю в нашем материале таково: при зачатии с апреля по сентябрь отмечено 75,0% всех случаев, при зачатии с октября по март — 25,0%.

Развитие усиленного иммунологического ответа после состояния иммунологического паралича встречается нередко и характеризуется быстрым и более высоким увеличением РО. Он возможен в следующих вариантах: при исходно низких показателях РО вне беременности или после состояния иммунологического паралича, формирующегося только во время беременности.

Исходно низкие показатели РО до наступления беременности регистрируются, как отмечено в главе 1, у нерожавших женщин в возрасте старше 30 лет. Это способствует значительному усилению реакции на антигенное воздействие плода, и частота недонашивания, по нашим данным, у первобеременных в возрасте 26 лет и старше составила 17,1%. Очевидно, с возрастом «порог возбудимости» системы иммуногенеза, ее компенсаторно-приспособительные возможности уменьшаются и обычное для молодого организма антигенное воздействие оказывается в этом случае вне оптимума, на что организм отвечает неадекватным усилением реакции.

Другой вариант неадекватного усиления РО возможен при экстрагенитальных заболеваниях инфекционно-аллергического генеза. Большая величина РО вне беременности в этих случаях с наступлением беременности нередко уменьшается и КАИР

приобретает очень малое значение. Разрешение этого состояния происходит путем быстрого усиления РО, что ведет к прерыванию беременности (табл. 22).

ТАБЛИЦА 22

Динамика КАИР при недонашивании на фоне экстрагенитальных заболеваний

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед			
		11 и более	7-10	3-6	1-2
РО	15,6	10,3	1,9	16,1	17,1
АГ	8,9	6,9	6,9	13,9	6,7
КАИР	1,8	1,5	0,2	1,2	2,6

Таков же механизм усиления РО при анемии беременных (табл. 23). Однако в данном случае величина КАИР достигает большого значения уже за 3—6 нед до прерывания беременности и в последние 2 нед она равна 5,5. Различие в показателях РО в этих двух ситуациях, принципиально однотипных, связано с истощением факторов реакции в случаях длительно существующих экстрагенитальных заболеваний и с сохранением компенсаторных возможностей организма при недостаточности реакции, сформировавшейся только во время настоящей беременности — при анемии беременных.

ТАБЛИЦА 23

Динамика КАИР при недонашивании на фоне анемии беременных

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед			
		11 и более	7-10	3-6	1-2
РО	12,1	20,7	11,3	29,7	36,8
АГ	8,3	7,6	12,6	6,4	6,7
КАИР	1,5	2,7	0,9	4,6	5,5

Близок к перечисленным вариант усиления иммунологического ответа после периода недостаточности реакции во время беременности, который наблюдается при токсикозах отеочно-нефротического ряда (табл. 24). Динамика показателя КАИР, по нашим данным, в этой группе наблюдений была менее типичной. Мы полагаем, что повышение КАИР в случаях токсикозов до критических величин возможно в связи с лечением токсикоза, так как многие препараты, применяемые для лечения нефропатии, способствуют повышению активности гиалуронидазы и усилению функциональных свойств лимфоцитов. К сожалению,

В литературе обычно нет указаний на то, в какой мере недонашивание при токсикозах связано с лечением.

ТАБЛИЦА 24

Динамика КАИР при недонашивании на фоне токсикозов отечно-нефротического ряда

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед			
		11 и более	7-10	3-6	1-2
РО	12,1	5,6	17,2	16,4	22
АГ	8,3	12,9	9,6	11,8	11,2
КАИР	1,5	0,4	1,7	1,4	2

И, наконец, некоторое своеобразие динамики и механизма иммунологической перестройки отмечается при привычном недонашивании. Если при недонашивании, происшедшем впервые, регистрируется увеличение показателей РО при уменьшении показателей АГ, то при привычном недонашивании иммунологическая ситуация за 3—6 нед характеризуется высокими показателями содержания антигенов во внутренней среде материнского организма (табл. 25).

ТАБЛИЦА 25

Динамика КАИР при привычном недонашивании

Показатели	Неосложненная беременность	Сроки до прерывания беременности, нед			
		11 и более	7-10	3-6	1-2
РО	12,1	17,2	7,8	11,4	19,1
АГ	8,3	8,8	7,8	11,1	7,5
КАИР	1,5	2	1	1	2,5

Принципиальные отличия привычного недонашивания от прерывания беременности, происходящего в первый или второй раз, связаны с исходным иммунологическим статусом в этой группе женщин (табл. 26). Частое наступление беременностей с интервалами между ними, как правило, около года, когда достаточного усиления РО после аборта (или родов) не происходит вследствие функционального истощения системы иммуногенеза, приводит к тому, что во внутренней среде сохраняются антигенные субстанции от плодного яйца прошлой беременности. В результате в конце первого года после аборта показатель КАИР достигает 2,0 против 3,5 в контроле. В дальнейшем в связи со значительным уменьшением РО увеличивается содержание

Динамика КАИР после прерывания беременности при привычном недонашивании

Группы обследованных	Срок после родов и аборта				
	1 мес	2-6 мес	7-12 мес	1 г. 1 мес-2 г.	3 г. и более
После привычного аборта	$\frac{9,7}{6,0} = 1,6$	$\frac{10,8}{6,7} = 1,6$	$\frac{11,4}{5,7} = 2,0$	$\frac{7,5}{6,9} = 1,1$	—
После своевременных родов	$\frac{2,7}{5,8} = 0,5$	$\frac{11,7}{6,8} = 1,7$	$\frac{20,8}{6} = 3,5$	$\frac{9,8}{6,3} = 1,6$	$\frac{8,8}{5,7} = 1,5$

полисахаридных субстанций во внешней среде и показатель АГ достигает 6,9. Формируется состояние, близкое к иммунологическому параличу и характеризующееся персистенцией антигенов, КАИР = 1,1.

У женщин, страдающих привычным недонашиванием, интенсивная терапия угрозы прерывания не всегда успешна. Очевидно, наступлению беременности при указании на перенесенные спонтанные аборт в прошлом должна предшествовать интенсивная терапия, направленная на нормализацию иммунологического статуса женщины.

Глава 4

АНЕМИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Одним из частных нарушений общего состояния беременных является анемия, возникающая только во время беременности и прекращающаяся к концу ее или вскоре после родов нередко без специального лечения. Существует множество классификаций истинных анемических состояний, связанных с беременностью, и единственным общим их признаком является снижение содержания гемоглобина [Димитров Д. Я., 1977]. Механизму возникновения и диагностике анемии беременных посвящены многолетние исследования М. А. Даниахий, Е. М. Лиозиной, С.-М. А. Омарова, Д. Я. Димитрова и др.

Среди различных точек зрения на этиологию и патогенез анемии беременных наиболее близкая к иммунологической теории высказывалась теми исследователями, которые расценивали анемию как одну из форм токсикоза и отмечали, что единственная ее причина — сама беременность [Даниахий М. А., 1937; Лиозина Е. М., 1952; Омаров С.-М. А., 1966]. И только немногие акушеры специальными исследованиями подтвердили роль иммунологических нарушений в механизме возникновения анемии беременных [Жученко П. Г., 1965; Димитров Д. Я., 1977],

при этом тип нарушения иммунологических процессов, соответствующий состоянию иммунологического паралича, определен Г. А. Скосыревой (1975).

Формирование иммунологического паралича (иммунологического торможения) создается за счет суммации антигенного воздействия, что установлено как *in vivo*, так и *in vitro* [Здоровский П. Ф., 1974]. Антиген, попадая в избытке в ткани системы иммуногенеза, фиксируется в максимальной степени на клетках, обладающих повышенным к нему сродством [Фонталин Л. Н., 1964]. Чрезмерное накопление антигена вызывает торможение активности клеток, угнетение ее ферментативных систем. Это связано с тем, что для действия механизмов транспорта антигена через клеточные мембраны требуется определенная концентрация данной субстанции, если эта концентрация велика, механизм транспорта блокируется [Поликар А., 1975]. При исследованиях на молекулярном уровне показано [Покровский А. А., Коровников К. А., 1973], что при избытке субстрата или его конечного продукта к одной и той же молекуле фермента могут присоединиться одновременно две молекулы субстрата, при этом вместо расщепления субстрата происходит блокирование активного центра фермента избытком субстрата или конечных его продуктов и ферментативная реакция ингибируется. В поддержании состояния торможения реакции важную роль играет персистенция антигена [Певницкий Л. А., 1978].

Механизм возникновения анемии при введении в организм больших доз антигенов связан с прочной их адсорбцией на поверхности эритроцитов, что повышает лизис клеток [Линг Н. Р., 1971]. Факторы, обуславливающие повреждение эритроцитов при аллотрансплатации, могут быть элюированы с их поверхности [Carpenter C. V., Austen K. F., 1973]. Имеет значение адсорбция антигенов и в кроветворной ткани [Прегор О. М., 1963]. При этом важен путь введения антигенов. Наибольшие изменения в состоянии эритроцитов и кроветворной ткани регистрируются при попадании антигенов непосредственно в кровь [Прегор О. М., Голосов О. С., 1964]. При пересадке органов и тканей обычно наблюдается временная анемия, наиболее отчетливо выраженная при подострой реакции отторжения, связанной с недостаточностью иммунологической реакции [Кирпатовский И. Д., Быкова Н. А., 1969; Кучинский И. Н. и др., 1974; Carpenter C. V., Austen K. F., 1973].

Наиболее частой формой истинных анемий беременных является гипохромная железодефицитная анемия. Изучение свойств эритроцитов при железодефицитных анемиях различной этиологии показало, что при этом выявляются изменения химического состава клеток [Романова В. Я. и др., 1967]. В сыворотке крови, например при анемии беременных в сочетании с ревматизмом, могут присутствовать факторы, изменяющие эритропоэз у экспериментальных животных [Фролова Н. И. и др., 1976].

Е. М. Лиозина (1952) приводит обзор данных литературы, свидетельствующих о том, что эритроциты у беременных живут меньше, чем вне беременности: обмен крови у беременных происходит за 100—150 дней, вне беременности — за 189—200 дней. Автор считает, что у части беременных несомненно укорочение жизни эритроцитов, что проявляется усилением процессов гемолиза.

В нашей лаборатории проведено специальное изучение механизма возникновения анемии беременных [Скосырева Г. А., 1975]. Основной причиной развития анемии во время беременности, как показала Г. А. Скосырева, является повышенная адсорбция полисахаридных антигенов плода на поверхности эритроцитов матери.

Способность эритроцитов адсорбировать полисахаридные антигены обсуждались в начале настоящей работы. В крови здоровых женщин вне беременности мы также выявили определенное количество полисахаридных субстанций на поверхности эритроцитов. При неосложненной беременности количество их возрастает к моменту родов (табл. 27). Однако в физиологических условиях основная масса элюируемых КМПС определяется в первом элюате, в третьем элюате они появляются только в последнем триместре и во время родов. Очевидно, в норме отсутствует прочная связь полисахаридов с оболочкой эритроцитов, она легко разрушается под влиянием ферментативных процессов, активность которых при неосложненной беременности достаточно высока.

ТАБЛИЦА 2

Количество КМПС (в усл. ед.) в элюатах с эритроцитов при неосложненной беременности и анемии беременных

Течение беременности	Общее количество КМПС	В том числе				Распределение по элюатам, %			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Неосложненное:									
I триместр	0,053	0,053	—	—	—	100	—	—	—
II триместр	0,041	0,041	0,0004	—	—	99	1	—	—
III триместр	0,052	0,045	0,007	0,0003	—	86	13,4	0,6	—
Анемия беременных:									
легкая	0,061	0,051	0,008	0,002	—	83,6	13,1	3,3	—
тяжелая	0,075	0,063	0,011	0,0005	0,0001	84,5	14,7	0,7	0,1

При анемии беременных количество кислых мукополисахаридов, элюируемых с эритроцитами, увеличивается, и, что особенно важно отметить, связь их с поверхностью эритроцитов становится более прочной — они выявляются в четвертом элюате.

Общее количество элюируемых с эритроцитов полисахаридов и частота выявления их в четвертом элюате увеличиваются

при уменьшении активности сывороточной гиалуронидазы. Очевидно, увеличению показателя могут способствовать и химические особенности КМПС — устойчивость их к ферментативному разрушению. Между активностью ГЛ в сыворотке крови и количеством элюируемых полисахаридов имеется сильная обратная корреляционная зависимость (табл. 28).

ТАБЛИЦА 28

Корреляция между активностью сывороточной ГЛ и количеством КМПС в элюатах с эритроцитов

Активность ГЛ, ед		Суммарное количество КМПС, усл. ед.	В том числе	
пределы	среднее		I элюат	II элюат
2,1÷4	3,2	0,067	0,053	0,014
4,1÷19,4	10,1	0,037	0,034	0,005
19,5 и более	22,8	0,031	0,021	0,006
		$r = -0,86 \pm 0,08$	$r = -0,96 \pm 0,02$	$r = -0,71 \pm 0,17$

Адсорбция КМПС, вероятно, вызывает ускорение гибели эритроцитов. Мы изучали возрастной состав эритроцитов методом кислотных эритрограмм [Гительзон И. И., Терсков И. А., 1959] и обнаружили существенные различия в характеристике эритрограмм в зависимости от количества адсорбированных полисахаридов: при увеличении количества КМПС в элюатах с эритроцитов отмечается смещение графика эритрограммы влево. По мнению авторов метода, смещение графика влево соответствует увеличению количества старых или физиологически изношенных клеток.

ТАБЛИЦА 29

Корреляция между количеством КМПС в элюатах с эритроцитов и содержанием гемоглобина в крови

Суммарное количество КМПС, усл. ед.		Содержание Нб, г/л
Пределы	Среднее	
0	0	98
0,001÷0,050	0,021	96
0,051÷0,100	0,061	93
0,101 и более	0,157	9
		$r = -0,96 \pm 0,02$

Между количеством КМПС в элюатах с эритроцитов и показателем содержания гемоглобина в крови беременных выявлена сильная обратная корреляционная зависимость (табл. 29). Очевидно, основную причину развития анемии беременных следует искать среди факторов, влияющих на понижение активности сывороточной гиалуронидазы.

Анемия беременных (табл. 30) характеризуется малой величиной КАИР: 1,3 при легкой анемии и 1,1 — при тяжелой. Это связано как с уменьшением показателя РО за счет низкой активности ГЛ, так и с увеличением показателя АГ, свиде-

КАИР при анемии беременных

Показатели	Неосложненная беременность	Анемия беременных	В том числе:	
			легкая	тяжелая
РО	12,1	10,7	11,2	9,7
В том числе:				
активность ГЛ	11,1	9,5	9,9	8,6
ВКР лимфоцитов	+1,0	+1,2	+1,3	+1,1
АГ	8,3	8,8	8,6	9,1
В том числе:				
НбФ	3,0	3,4	3,4	3,4
фибриноген	3,7	3,7	3,6	3,9
тип риноцитограммы	1,6	1,7	1,6	1,8
КАИР	1,5	1,2	1,3	1,1

тельствующего о персистенции антигенов в организме женщины. Такая недостаточность реакции формируется, как показали наши данные (табл. 31), задолго до выявления признаков анемии — за 3—7 нед до клинического проявления осложнения.

ТАБЛИЦА 31

Динамика КАИР по срокам до возникновения анемии беременных

Показатели	Неосложненная беременность	Срок до анемии беременных, нед		В момент заболевания
		8 и более	7—3	
РО	12,1	16,3	17,0	10,7
В том числе:				
активность ГЛ	11,1	12,6	14,5	9,5
ВКР лимфоцитов	+1	+3,7	+2,5	+1,2
АГ	8,3	9,9	14,5	8,8
В том числе:				
НбФ	3,0	3,6	8,4	3,4
фибриноген	3,7	4,3	4,1	3,7
тип риноцитограммы	1,6	2	2	1,7
КАИР	1,5	1,6	1,2	1,2

В большинстве наблюдений анемия беременных прекращается к моменту родов. Это совпадает с продолжительностью периода рефрактерности в ходе иммунологической перестройки, который длится, по данным П. Ф. Здродовского и Г. А. Гурвича (1972), 40—60 дней. Кроме того, поступление корпускулярных антигенов плода в кровотоки матери в связи с усилением деге-

неративных процессов в плаценте в конце беременности [Новиков В. Д., 1971] способствует исчезновению признаков анемии. Мы отмечали увеличение содержания HbF в последнюю неделю беременности в среднем до 5,5%.

Выход из состояния иммунологического паралича при анемии беременных нередко завершается усиленным ответом — частота недонашивания при анемии велика, причем она нарастает со степенью тяжести анемии [Димитров Д. Я., 1977]. И если роды наступают в обычный срок, то течение их характеризуется меньшей, чем обычно, длительностью. Слабость родовой деятельности при анемии беременных — редкое осложнение, что, по мнению С.-М. А. Омарова (1966), не поддается объяснению. По данным В. И. Бодяжиной и Е. В. Кравковой (1958), слабость родовой деятельности при анемии беременных имела место в 37% случаев, однако авторы при этом отмечали, что в 14 из 21 наблюдения с первичной слабостью родовой деятельности диагностирован инфантилизм. Поскольку укорочение родового акта сочетается со значительным повышением активности гиалуронидазы, можно думать, что меньшая чем обычно, продолжительность родов после перенесенной анемии беременных свидетельствует о частом разрешении иммунологического паралича по типу усиленного ответа.

Обычно анемия возникает во второй половине беременности, что совпадает с периодом (15—25 нед), когда в физиологических условиях значительно ограничивается поступление в материнский кровоток корпускулярных и крупномолекулярных антигенов, однако увеличивается поступление относительно низкомолекулярных растворимых антигенных субстанций, которые, как отмечалось ранее, обладают толерогенными свойствами в значительно большей степени, чем клеточные антигены. В этот срок обычно диагностируется легкая анемия, которая встречалась, по нашим данным, в 17,2% случаев. Если процесс прогрессирует, то минимальное содержание гемоглобина и эритроцитов в крови женщин отмечается на 26—36-й неделе беременности, частота тяжелых анемий в эти сроки была наибольшая — 11,8%, частота легких форм уменьшалась до 14,1%.

Предвидеть возникновение анемии беременных в большинстве случаев не удастся, как не удастся выявить явную ее клиническую причину. И. А. Рогозин (1973) предлагает ориентироваться на показатель содержания гемоглобина в I триместре беременности и, если он менее 110 г/л, считать возможным развитие анемии в дальнейшем течении беременности. Однако этот метод является, скорее, ранним диагностическим, чем прогностическим, так как вне беременности обычно считается нормальным показателем содержания гемоглобина, равный 120 г/л и более.

Следует остановиться на определении степени тяжести анемии беременных. Существует множество вариантов определения нижней границы нормы и градации анемии по степени тяжести,

при этом обычно трудно понять, какой принцип кладется в основу. Мы полагаем, что в определении тяжести процесса основными должны быть признаки нарушения течения основного состояния — беременности. Очевидно, значительные нарушения иммунологического статуса при тяжелой анемии уменьшают вероятность благополучного завершения беременности, и частота других клинических проявлений этих нарушений должна возрастать. Как показали наши данные (табл. 32), существенно

ТАБЛИЦА 32

Течение беременности в зависимости от степени тяжести анемии беременных (число наблюдений в %)

Течение беременности	Показатель содержания Hb	
	91 г/л и более	90 г/л и менее
Неосложненное	71,2	48,7
Недонашивание	6,2	20,5
Водянка беременных	10,3	12,8
Нефропатия I степени	11,3	12,8
Нефропатия II—III степени	0	2,6

изменяется дальнейшее течение беременности при содержании гемоглобина в крови, равном 90 г/л и менее. Содержание гемоглобина в пределах 91—100 г/л не сопровождается увеличением частоты других осложнений иммунологического генеза, что позволяет расценивать такое состояние как легкую анемию.

В клиническом течении анемии беременных можно выделить 3 признака, позволяющих, как

и при угрозе недонашивания, прогнозировать или рано диагностировать осложнение.

Величина СОЭ, как отмечалось ранее, зависит от активности свороточной гиалуронидазы, и осложнения, характеризующиеся малой величиной активности фермента, протекают с высокой СОЭ. При анемии беременных СОЭ увеличивается в доклинической стадии и значительно и достоверно превышает соответствующие показатели при неосложненной беременности (табл. 33).

ТАБЛИЦА 33

СОЭ (мм/ч) при анемии беременных

Течение беременности	Срок беременности, нед			
	до 14	15—25	26—36	37—40
Неосложненное	14,6	16,4	22,1	24,0
Анемия беременных	15,2	27,7	38,5	30,0

Другим прогностически неблагоприятным признаком являются определенные формы дерматозов беременных: пруритико-аллергический дерматоз беременных, экзема и инфильтративная крапивница. Частота их невелика — 0,8%, однако они, как правило, сочетаются или

предшествуют анемии беременных. По нашим данным, признаки дерматозов этой группы появляются на 4—5-м месяце беременности, аналогичные сроки возникновения отмечены и другими исследователями [Замогильная Л. С., 1973; Dugois P., Amblard P., 1971]. Регресс высыпаний начинается тотчас после родов или аборта и через 2—6 дней после этого проявления полностью исчезают. Иммунологический статус при перечисленных дерматозах беременных носит черты типичного иммунологического паралича с величиной КАИР в момент заболевания, равной 0,9 (табл. 34).

ТАБЛИЦА 34

КАИР при прurigо беременных, экземе и инфильтративной крапивнице

Показатели	Неосложненная беременность	Дерматозы беременных
РО	12,1	10,0
В том числе:		
активность ГЛ	11,1	10,1
ВКР лимфоцитов	+1,0	-0,1
АГ	8,3	11,4
В том числе:		
НбF	3,0	5,6
фибриноген	3,7	4,5
тип риноцитограммы	1,6	1,3
КАИР	1,5	0,9

Третьим довольно рано проявляющимся признаком недостаточности иммунологической реакции является одна из форм ринопатий беременных — ложноатрофический ринит. Из общей патологии известно, что в основе возникновения ринопатий, протекающих с симптомами атрофического процесса (отечность слизистой оболочки нижних носовых раковин, частое многократное чиханье, лишь кратковременное появление выделений) лежит пониженная иммунологическая реактивность [Лещинский Я. Л. и др., 1968]. По данным А. Поликара (1974), при пересадке тканей, ведущей к изменению иммунологического статуса вплоть до подавления иммунологической реакции, у погибших животных, кроме анемии и дерматита, отмечают ринопатии.

Иммунологический статус при ложноатрофическом рините характеризуется малыми величинами РО и персистенцией антигенов во внутренней среде, коэффициент адекватности иммунологической реакции равен 0,9 (табл. 35). Следует отметить, что только при такой форме ринопатии, как ложноатрофический ринит беременных, нами отмечена положительная эндоназальная проба с гиалуриновой кислотой.

КАИР при ложноатрофическом рините беременных

Показатели	Неосложненная беременность	Ложноатрофический ринит беременных
РО	12,1	7,8
В том числе:		
активность ГЛ	11,1	7,6
ВКР лимфоцитов	+1,0	+0,2
АГ	8,3	8,4
В том числе:		
НьF	3,0	2,8
фибриноген	3,7	3,9
тип риноцитограммы	1,6	1,7
КАИР	1,5	0,9

РОЛЬ СПОСОБСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

В отдельных случаях как усиленный тип ответа, так и иммунологический паралич могут развиваться в течение беременности в связи со значительной степенью антигенной несовместимости матери и плода. Исходный иммунологический статус женщины перед наступлением беременности в этих случаях может быть нормальным. Так развивается анемия беременных при многоплодии и при определенных сочетаниях групп крови матери и плода.

Чаще всего способствующими развитию анемии факторами могут быть все те состояния женщины вне беременности, с которыми связано неадекватное усиление иммунологической реакции перед наступлением беременности и которые способствуют недонашиванию.

Как правило, в таких случаях угроза недонашивания, предшествующая развитию анемии, диагностируется либо клинически, либо по показателям иммунограммы.

И, наконец, у первобеременных в возрасте более 30 лет и, очевидно, при некоторых формах общей патологии недостаточность иммунологической реакции может проявляться с первых недель развития беременности.

В 3,7% всех наших наблюдений встречалось многоплодие. Как правило, анемия в этих случаях регистрировалась в сроки 26—36 нед беременности и нередко носила тяжелый характер: содержание гемоглобина в среднем было равно 84 г/л и к моменту родов не достигало нормальных пределов.

Периоду значительного уменьшения показателя РО при многоплодии (табл. 36) предшествует увеличение КАИР-до 2,9, что отражает усиление воздействия антигенов при «двойной дозе»,

Динамика КАИР при анемии беременных и многоплодии

Показатели	Сроки беременности, нед	
	15—25	26—36
РО	17,5	5,7
В том числе:		
активность ГЛ	15,5	7,7
ВКР лимфоцитов	+2,0	-2,0
АГ	6,0	7,5
В том числе:		
НбF	1,3	1,1
фибриноген	3,1	5,0
тип риноцитогаммы	1,6	1,4
КАИР	2,9	0,8
КАИР при неосложненной беременности	1,4	1,5

Возникновению анемии беременных способствуют одноклассовые сочетания крови матери и плода, которые составляли $70,4\% \pm 2,48$, против $58,8\% \pm 1,19$ в контрольной группе. Как отмечалось ранее, совпадение групп крови по системе АВ0 способствует длительной персистенции основных антигенов гистосовместимости и тем самым развитию нарушений иммунологических процессов по любому типу.

Угроза недонашивания до возникновения анемии зарегистрирована нами в каждом четвертом наблюдении (23,5%). Чаще всего анемия в таких случаях выявлялась в сроки 26—36 нед беременности, к моменту родов анемия разрешалась. Обычно такие анемии бывают легкой степени, тяжелые формы составили в этой группе наблюдений только 3,1%, показатель содержания гемоглобина в среднем был равен 93 г/л. Следует отметить, что тяжелые формы анемии беременных отмечены в тех наблюдениях, в которых по поводу угрозы недонашивания применялась гормональная терапия, что подтверждает данные об угнетении эритропоэза гормонами яичника [Юкнявичус Ю. Ю., 1966]. Влияние их на организм объясняется также биологическим сходством с групповыми факторами крови, что предполагает значительное подавление иммунологической реакции и, следовательно, более выраженные изменения эритроцитов при применении гормональной терапии.

Динамика показателя КАИР в группе наблюдений, где анемия развивалась после состояния угрозы недонашивания (табл. 37), характеризуется более высокими значениями РО и КАИР в первой половине беременности и небольшим уменьшением их во второй половине. Обращает на себя внимание более высокая положительная ВКР лимфоцитов при анемии

в сравнении с неосложненной беременностью: в I триместре она связана с усилением реакции, типичным для угрозы недонашивания, в конце беременности положительная ВКР лимфоцитов сочетается с недостаточностью ГЛ и отражает своеобразное перераспределение лимфоцитов — выход их из зон пролиферации к месту наибольшей концентрации антигенов, т. е. в кровь.

ТАБЛИЦА 37

Динамика КАИР при анемии беременных, развившейся после угрозы недонашивания

Показатели	Сроки беременности, нед			
	до 14	15—25	26—36	37—40
РО	21,0	14,5	12,5	14,7
В том числе:				
активность ГЛ	16,0	13,6	11,3	7,7
ВКР лимфоцитов	+5,0	+0,9	+1,2	+7,0
АГ	8,0	8,1	9,2	11,5
В том числе:				
НьФ	2,2	2,4	3,2	6,4
фибриноген	3,8	3,7	4,3	3,8
тип риноцитограммы	2,0	2,0	1,7	1,3
КАИР	2,6	1,8	1,4	1,3
КАИР при неосложненной беременности	1,7	1,4	1,5	1,9

В связи с большой частотой выявления угрозы недонашивания перед возникновением анемии беременных среди женщин, страдающих этой патологией, чаще встречаются состояния, характеризующиеся увеличением показателей иммунологической реакции вне беременности.

Так, роль групповой принадлежности материнского организма, определяющей исходную величину показателей реакции, подтверждают данные о том, что при несовместимых для матери по А-фактору сочетаниях крови анемия беременных встречалась в $5,8 \pm 1,5\%$ всех наблюдений, при несовместимых для матери сочетаниях по В-фактору — только в $2,2 \pm 1,1\%$.

Известно, что анемия значительно чаще встречается у повторнородящих и многорожавших женщин. В 1/3 наших наблюдений отмечена еще одна частая клиническая причина возникновения анемии беременных — малый интервал времени после предыдущей беременности (30,9% от всех наблюдений), в группе повторнобеременных он встречался в 56,0% случаев. Это согласуется с результатами других исследователей, специально изучавших влияние малого интервала на частоту нарушений течения беременности [Жученко П. Г., 1965; Димитров Д. Я., 1977]. Наибольшая частота выявления анемии, связанной с малым интервалом, отмечена нами в сроки 15—25 нед, тяже-

лые анемии составили в этой группе 28,6%, среднее содержание гемоглобина в крови — 91 г/л.

Г. А. Скосырева (1975), специально изучив связь малого интервала между беременностями и анемией, показала, что наибольший удельный вес среди всех анемий имеют тяжелые формы при интервале между беременностями не более 10 мес — 43,9%, если между беременностями интервал равен 1—3 годам, этот показатель равен 35,3%. Наименьший удельный вес (10,0%) имеют тяжелые анемии при повторной беременности, наступившей через 3 года и более после предыдущей.

Влияние малого интервала между беременностями на динамику показателей иммунограммы в случаях возникновения анемии (табл. 38) проявляется с той же закономерностью, что и при других способствующих факторах: начало беременности характеризуется неадекватно высокими показателями РО, КАИР равен 2,2 против 1,7 в контроле. В дальнейшем отмечается прогрессивное уменьшение величины КАИР, связанное с недостаточностью реакции.

ТАБЛИЦА 38

Динамика КАИР при анемии беременных и малом интервале между беременностями

Показатели	Сроки обследования, нед			
	до 14	15—25	26—36	37—40
РО	20,6	12,8	12,4	7,4
В том числе:				
активность ГЛ	19,1	11,4	10,7	7,1
ВКР лимфоцитов	+1,5	+1,4	+1,7	+0,3
АГ	9,2	10,4	10,7	8,4
В том числе:				
НБФ	2,8	3,9	4,2	3,5
фибриноген	4,1	4,6	4,3	3,9
тип риноцитограммы	2,3	1,9	2,2	1,0
КАИР	2,2	1,2	1,1	0,9
КАИР при неосложненной беременности	1,7	1,4	1,5	1,9

Наибольшая частота анемии беременных зарегистрирована в группе наблюдений, где зачатие наступило в августе — сентябре, — $20,0 \pm 3,26\%$, минимальная величина показателя — $6,0 \pm 2,28\%$ — в декабре — январе.

Экстрагенитальные заболевания женщин считаются одной из наиболее частых клинических причин возникновения анемии беременных. Они выявляются при анемии, по данным Р. М. Мухаметшиной и Э. А. Гайнуллиной (1972), в 24,0% случаев, по нашим данным — в 29,4%. Этот вариант анемии встречается одинаково часто у перво- и повторнобеременных. Среди заболеваний, способствующих развитию анемии, встретились ревматизм,

хронический тонзиллит, нефрит, гипертоническая болезнь, лекарственная и пищевая непереносимость, а также острые заболевания — пневмония, грипп.

Обычно анемия возникает в разгар острого или обострения хронического заболевания [Лиозина Е. М., 1952]. Но даже без признаков обострения хронические заболевания способствуют развитию анемии с самых первых недель беременности, которая выявляется в этой группе наблюдений, по нашим данным, в 17,5% случаев в I триместре. Тяжелые анемии составляют 25,0%, содержание Hb в среднем равно 93 г/л.

Исходная — первичная — недостаточность иммунологической реакции, выявляемая как вне, так и во время беременности, становится причиной развития анемии у первородящих женщин в возрасте 30 лет и старше. В наших наблюдениях увеличение частоты анемии беременных удалось установить в группе первородящих старше 26 лет. Эта возрастная группа составляла среди всех первородящих, страдающих анемией, 23,6%, в то время как на всем материале этот показатель был равен 16,1%. Особенно велик был удельный вес возрастной группы в 26 лет и более среди женщин, имевших аборт в прошлом и анемию в настоящей беременности, — 46,4%.

Анемия при первичной связанной с возрастом недостаточности иммунологической реакции протекает тяжелее, содержание гемоглобина меньше 90 г/л встретилось в этой группе наблюдений в 20,0%.

Только в 5,9% всех случаев анемии беременных мы зарегистрировали ее сочетание с токсикозами отечно-нефротического ряда, в то время как другие исследователи отмечают это сочетание чаще. Развивается такая анемия в последнем три-

ТАБЛИЦА 39

Динамика КАИР при сочетании анемии и токсикозов отечно-нефротического ряда

Показатели	Сроки обследования, нед	
	26—36	37—40
РО	12,3	16,7
В том числе:		
активность ГЛ	12,0	13,2
ВКР лимфоцитов	+0,3	+3,5
АГ	12,5	10,5
В том числе:		
HbF	5,9	4,5
фибриноген	3,8	4,7
тип риноцитограммы	2,8	1,3
КАИР	1,0	1,6
КАИР при неосложненной беременности	1,5	1,9

местре и характеризуется наибольшим удельным весом тяжелых форм — 62,5%. В механизме возникновения анемии при токсикозах отечно-нефротического ряда особенно отчетлива роль персистенции антигенов, являющейся основным звеном в развитии токсикозов, в сочетании с недостаточностью ответной реакции (табл. 39).

Чаще симптомы токсикоза отечно-нефротического ряда и признаки анемии беременных выявлялись одновременно. Учитывая, что состояние аллергии развивается после периода недостаточности иммунологической реакции, можно думать, что при сочетании анемии и токсикозов последние являются стадией дальнейшего развития нарушений иммунологических процессов, выявляемых при угрозе недонашивания и анемии беременных. Сходная точка зрения на последовательность развития анемии и токсикозов отечно-нефротического ряда у беременных высказана Г. А. Алексеевым (1953).

Глава 5

ТОКСИКОЗЫ ОТЕЧНО-НЕФРОТИЧЕСКОГО РЯДА

Многие клиницисты еще в начале XX века считали, что эклампсия — это анафилактический шок, и все предшествующие стадии токсикоза отечно-нефротического ряда являются клиническими проявлениями состояния сенсibilизации. Многие акушеры так думают и теперь. В зависимости от методических возможностей и уровня развития иммунологии в пользу такого представления о токсикозах в разные годы приводились самые различные аргументы — от убедительных и логических теоретических суждений [Егоров А. Б., 1935] до моделирования эклампсии в эксперименте [Шполянский Г. М., 1943; Каку М., 1953]. Современное иммунологическое направление в изучении токсикозов наиболее последовательно развивал в течение многих лет М. А. Петров-Маслаков. И если до сих пор встречаются попытки отрицать анафилактическую природу токсикозов, то это связано с разрозненностью фактических данных, подтверждающих ее, и с отсутствием обобщающей теории анафилаксии.

Многосторонние и глубокие исследования вопросов патогенеза токсикозов, постоянно предпринимаемые акушерами, позволяют выявлять серьезные нарушения в состоянии многих морфофункциональных систем при этой патологии беременности. Но эти данные не опровергают, а, напротив, подтверждают иммунологическую природу заболевания, так как именно при анафилаксии участие «вторичных патогенетических механизмов» [Здродовский П. Ф., 1963] проявляется значительно ярче, чем иммунологические компоненты процесса. Однако развитие его

связано с четко определенным иммунологическим началом — с сенсibilизацией к антигену и обязательным повторным поступлением антигена во внутреннюю среду организма.

На основании большого количества данных, полученных многими специалистами теоретической и клинической иммунологии (А. Д. Адо, П. Ф. Здродовский, Л. М. Ишимова, Э. Райка и мн. др.) можно полагать, что сущность анафилаксии (аллергии) сводится к следующему.

Развитию анафилактического шока в экспериментах предшествует состояние сенсibilизации, которая воспроизводится путем дробного неоднократного (редко — однократного) введения малых доз антигена с небольшими интервалами времени. Это приводит к прогрессивному увеличению интенсивности начальных стадий иммуногенеза. Каждое новое введение неизмененных антигенов на фоне незавершенной реакции на предыдущую дозу еще более усиливает начальные этапы катаболизма антигенных субстанций и, очевидно, задерживает развитие следующих — конечных. В результате этого в организме накапливаются продукты частичной деградации антигенов, количество которых прогрессивно нарастает к концу сенсibilизации. В определенный момент после завершения сенсibilизации, который установлен иммунологами эмпирически и не охарактеризован по существу (в связи с чем он трудно диагностируется в клинике), введение утроенной дозы антигена ведет к быстрейшему неполному его разрушению, и количество продуктов частичной деградации достигает критического уровня. Резкое усиление конъюгации их с сывороточным белком и адсорбции их в тканях вызывает патологические изменения во многих органах и системах организма — развивается анафилактический шок.

Если расценивать анафилактический шок как ультрапарадоксальный тип ответа на повторное антигенное воздействие, то в процессе сенсibilизации следует искать периоды, соответствующие усиленной иммунологической реакции и иммунологическому параличу. Как показали наши данные [Собенин Н. Б., 1977], эти стадии с короткой продолжительностью выявляются у экспериментальных животных в процессе сенсibilизации.

Для создания состояния анафилаксии у взрослых кроликов проводилась сенсibilизация ежедневным подкожным введением очищенной высокополимерной гиалуроновой кислоты в течение 21 дня в дозе 10 мг на инъекцию. Через 7 дней после окончания сенсibilизации проводилась разрешающая внутривенная инъекция 30 мг гиалуроновой кислоты. Во всех случаях у животных развился типичный анафилактический шок, подтвержденный функциональными методами, общепринятыми гематологическими показателями и патоморфологическими данными.

Использование ряда тестов, соответствующих показателям иммунограммы, позволило установить, что в течение сенсibil-

лизации происходит увеличение показателей РО в 1,5—2 раза. Вычисленный коэффициент адекватности увеличивается до 9,2 против 8,8 в исходном состоянии. Таким образом создавалась ситуация усиленного иммунологического ответа. Затем в течение 7 дней после завершения сенсibilизации показатели РО уменьшались, одновременно увеличивалась персистенция антигенов, связанных с клетками крови и сывороточным белком, величина КАИР уменьшалась в среднем до 8,7. Это состояние можно расценить как короткий период недостаточности реакции. Однако показатели РО оставались выше исходного уровня, активность сывороточной ГЛ была в 2 раза больше, чем до начала сенсibilизации. Введение антигена на этом фоне вызвало анафилактический шок. После шока КАИР был равен 1,5.

Особенно заметно в процессе эксперимента изменялось количество полисахаридов, адсорбированных на эритроцитах: до начала опыта оно было равно 1,5 усл. ед., в конце сенсibilизации — 6,0 усл. ед., перед разрешающей инъекцией — 8,4 усл. ед. и тотчас после шока — 57,4 усл. ед.

Изменения показателей иммунограммы в процессе сенсibilизации сочетались с некоторыми признаками изменения общего состояния и поведения кроликов. Так, в конце первой недели сенсibilизации у животных после каждой инъекции антигена отмечалось беспокойство в течение нескольких минут. К концу сенсibilизации после инъекции стали регистрироваться периоды адинамии, которые продолжались от 2—3 до 10—15 мин. После завершения сенсibilизации до разрешающей инъекции антигена каких-либо отклонений от обычного поведения не отмечалось. Таким образом, в эксперименте можно проследить смену всех типов ответных реакций организма на повторное антигенное воздействие.

К концу беременности создаются определенные предпосылки для формирования состояния сенсibilизации и аллергии. После периода активной функции плаценты на 15—25-й неделях, когда в кровотоки беременной поступали низкомолекулярные компоненты антигенов плода, в III триместре в связи с началом дегенеративных изменений в плаценте возможно поступление в материнский кровоток неизмененных антигенных субстанций, которые вновь усиливают начальные стадии иммуногенеза — пролиферацию лимфоидных клеток и повышение активности лиаз. Однако в отличие от процессов I триместра теперь это происходит на фоне персистенции продуктов неполного разрушения антигенов. Если количество антигенов в крови увеличится, усиление начальных стадий иммунологической реакции с одновременным избыточным накоплением продуктов распада антигенов будет соответствовать состоянию экспериментальной сенсibilизации. Роль разрешающей дозы антигенов может сыграть значительное трансплацентарное поступление новой порции крови плода.

Генерализованное поражение кровеносных сосудов и гладкомышечных органов — типичный аллергический симптомокомплекс, известный еще со времен Кеммерера (1936), выражен и при тяжелых формах токсикоза. В механизме его возникновения лежат, очевидно, процессы, близкие происходящим в матке перед началом родовой деятельности. Контрактура гладкомышечных волокон в стенках сосудов и, возможно, при эклампсии контрактура поперечнополосатой мускулатуры может быть связана с изменением мембранного потенциала клеток. Н. К. Дегерменджи (1970) установила, что по мере увеличения степени тяжести токсикоза увеличивается концентрация натрия в эритроцитах. В плазме крови количество натрия при этом не изменяется, но натрийурез резко уменьшается [Кравцова Г. Б., 1966]. Очевидно, повышение внутриклеточной концентрации натрия связано, как отмечалось ранее, с усилением метаболизма сахаров. И если избыток низкомолекулярных компонентов полисахаридных антигенов появляется во всех тканях, а не только в стенке матки, то и состояние мышечных волокон изменяется во всем организме. Естественно, описанный механизм не может быть единственным звеном в патогенезе симптомокомплекса токсикозов.

Так, например, среди биологически активных веществ, участвующих в возбуждении сокращения гладкомышечных волокон, известна так называемая «медленно реагирующая субстанция — МРС», которая содержит сиаловые кислоты и определяется косвенным путем — только по нейраминовой кислоте. Природа МРС до конца не расшифрована, но достоверно известно, что она вызывает сокращение изолированных гладкомышечных органов [Ишимова Л. М., 1968]. Известно, что высвобождение ее из тканей происходит не под воздействием комплекса антиген — антитело, а в результате воздействия антигена. Механизм ее действия связан с нарушением ионного равновесия клетки вследствие адсорбции МРС на липидах клеточной мембраны, что также ведет к контрактуре клетки.

Подтверждена аллергическая природа токсикозов в экспериментальных исследованиях, показавших сходство морфологических изменений у животных с патологоанатомическими данными при токсикозах. Применяя тканевые экстракты плаценты (и называя ошибочно их плацентарным белком), И. Л. Друкарев (1955), А. А. Никольская (1961), E. W. Wardle, N. A. Wright (1973) нашли такие изменения в различных органах — в печени, в эндокринной, сосудистой системах и т. д.

Наибольшее значение в этом плане имеют исследования М. Каки (1953), который из тканевых экстрактов плаценты получил очищенные полисахариды, обладающие антигенными свойствами, и показал роль их в возникновении аллергии с морфологическими проявлениями, типичными для токсикозов. В нашей лаборатории Н. Б. Собенин подтвердил эти исследо-

вания. Эти две работы делают понятными те изменения в метаболизме полисахаридов и лимфоидной системе женщин, которые регистрируются при токсикозах.

Значительные морфологические и гистохимические изменения выявляются при токсикозах в плаценте. Они характеризуются дистрофическими и склеротическими процессами, нарушением сосудистой проницаемости, накоплением КМПС и др. Но особенно выражены местные изменения в плаценте при преждевременной отслойке, когда, кроме перечисленных нарушений, отмечается значительная сливная периваскулярная лимфоидная инфильтрация [Закиров И. З., Маметова У. Э., 1969; Мордухович А. С., Резник Ф. И., 1974]. Такая же инфильтрация описана и в стенке матки при этом осложнении беременности [Алексашина М. И., 1961].

Преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты нередко называют «маточной эклампсией», и, по мнению многих акушеров, она является проявлением позднего токсикоза и представляет собой внутрисосудистую макрокоагуляцию, развивающуюся вследствие попадания тканевых элементов плода в кровотоки матери.

Типичная клиника токсикоза отечно-нефротического ряда при преждевременной отслойке плаценты встречается более чем в 50% случаев, но развивается она за 1—2 дня до острого процесса в матке. Преждевременная отслойка плаценты встречается в 3 раза чаще у повторнородящих женщин.

Очевидно, аллергия не является «привилегией» первобеременных, как полагают некоторые акушеры [Scott J. R., Beer A., 1976]. Она встречается так же часто у повторнородящих, но характеризуется преобладанием местных процессов над общими. Это связано с различиями в динамике показателей иммунологической реакции у перво- и повторнородящих женщин: в конце беременности у первородящих пролиферативные процессы в лимфоидной ткани выражены меньше (ВКР лимфоцитов равна +0,9%) и высока активность сывороточной гиалуронидазы, у повторнородящих преобладают процессы перераспределения лимфоцитов (ВКР лимфоцитов равна +2,6%, ГЛ — 10,4 ед.), за счет чего, по-видимому, происходит значительное отграничение процессов в половой сфере. Однако мы заметили, что аллергия у повторнородящих проявляется в форме токсикоза чаще в тех случаях, когда повторная беременность наступает во втором браке. Такие факты встречаются и в литературе [Need J. A., 1975]. Очевидно, специфичность тканевых антигенов плода может отразиться на интенсивности отдельных процессов в лимфоидной системе материнского организма.

Иммунологический статус при токсикозах отечно-нефротического ряда изучается многими акушерами. Применение традиционных методов, характеризующих какой-либо один компонент иммунологического процесса при токсикозах, не

позволяет определить характер (тип) нарушения состояния и приводит к весьма неопределенным выводам о «функциональной напряженности иммунных механизмов» при этом осложнении.

Большую информативную ценность представляют собой результаты изучения показателей полисахаридного обмена, полученные многими исследователями при токсикозах. Сопоставление данных литературы, а также результатов наших исследований (табл. 40) дает возможность охарактеризовать достаточно полно иммунологический статус в организме женщины при этом осложнении беременности и определить тип нарушения иммунологического процесса.

ТАБЛИЦА 40

*Динамика КАИР по срокам до возникновения токсикозов
отечно-нефротического ряда*

Показатели	Неосложненная беременность	Срок до возникновения токсикоза, нед			В момент заболевания
		6 и более	5-3	2-1	
РО	12,1	14,4	16,7	18,9	22,7
В том числе:					
активность ГЛ	11,1	13,8	13,9	16,9	20,1
ВКР лимфоцитов	+1,0	+0,6	+2,8	+2,0	+2,6
АГ	8,3	9,3	9,4	10,1	10,1
В том числе:					
НбF	3,0	3,6	3,8	4,4	3,5
фибриноген	3,7	3,9	4,3	4,2	4,6
тип риноцитограммы	1,6	1,8	1,3	1,5	2,0
КАИР	1,5	1,5	1,8	1,9	2,2

За 3—5 нед до появления первых клинических симптомов токсикоза отмечается увеличение ВКР лимфоцитов. Активность ферментов, участвующих в деполимеризации полисахаридов, постепенно возрастает и к моменту клинических проявлений достигает значительной величины. Сходные данные в отношении активности гиалуронидазы при токсикозах отечно-нефротического ряда получены и другими акушерами [Сметник В. П., Ганич М. М., 1971].

Продукты частичной деградации полисахаридов, образуясь в избытке при интенсивных начальных этапах разрушения антигенов плода и вступая в соединение с сывороточным белком, увеличивают количество углеводно-белковых комплексов в крови; содержание фибриногена прогрессивно нарастает к моменту клинических проявлений заболевания.

На фоне увеличения показателей РО и персистенции неклоточных антигенов, связанных с сывороточным белком, в этот период постоянно увеличивается содержание НбF в крови бе-

ременной, что напоминает дробное поступление антигена в процессе экспериментальной сенсибилизации.

Определенным свидетельством незавершенности катаболизма полисахаридных антигенов при токсикозах отечно-нефротического ряда являются, на наш взгляд, данные об относительной недостаточности активности тиоловых ферментов, например β -глюкуронидазы, при нефропатии [Wagonski W. et al., 1967], а также о понижении содержания сульфгидрильных групп в крови и плаценте при этом заболевании [Николаев А. П., 1972; Собенин Н. Б., 1977].

Таким образом, динамика показателей иммунограммы при токсикозах отечно-нефротического ряда соответствует представлению о развивающейся сенсибилизации материнского организма антигенами плода. Нам не удалось обследовать беременную до начала лечения в стадии эклампсии, которая, очевидно, по иммунологическому статусу сходна с состоянием организма в момент анафилактического шока в эксперименте. Мы имели возможность убедиться в том, что описанные изменения иммунограммы позволяют прогнозировать развитие токсикоза в подавляющем большинстве случаев за 3—4 нед до первых клинических симптомов заболевания.

Основные различия в иммунологическом состоянии в зависимости от степени тяжести токсикоза характеризуются в основном показателями, отражающими персистенцию антигенов во внутренней среде: так, при водянке беременных этот суммарный показатель равен 8,8, при нефропатии I степени — 9,4, при нефропатии II — III степени — 10,4.

Кроме того, выявлены существенные различия как в показателях иммунограммы, так и в клиническом течении нефропатии и исходах беременности и родов в зависимости от последовательности появления симптомов. Основанием для такого разделения нефропатии на варианты явились не только наблюдения некоторых акушеров о важности отеков в определении тяжести нефропатии, но и результаты наших исследований.

Было установлено, что патоморфологические изменения в тканях животных после анафилактического шока в одной группе характеризовались выраженным отеком, в другой — отека тканей не было. В первой группе общая продолжительность шока была равной $21,0 \pm 2,4$ мин, во второй — $15,1 \pm 1,7$ мин. В первой группе животных во всех случаях на аутопсии выявлены грубые нарушения гемодинамики с кровоизлияниями во внутренних органах, во второй группе животных кровоизлияния встретились только в половине случаев. Эти данные согласуются с известной способностью гиалуроновой кислоты связывать воду в интерстициальном пространстве [Зарецкий И. И., 1952; Стейси М., Баркер С., 1965].

При анализе клинических данных было установлено, что в 30% наблюдений первым симптомом нефропатии были отеки, которые появлялись в среднем за 2,7 нед до других клинических

признаков заболевания. В 27,5% наблюдений нефропатия начиналась с артериальной гипертонии. Последовательность появления симптомов установить не удалось в 42,5% случаев.

При обследовании беременных в момент заболевания наиболее существенные и достоверные различия отмечались в показателях РО (табл. 41). Если первым симптомом заболевания была артериальная гипертония, положительная ВКР лимфоцитов имела большую величину (+6,5%), за 1—2 нед до появления признаков нефропатии этот показатель был равен +2,0%. В эти же сроки зарегистрирована высокая активность ГЛ. Можно предполагать, что в этом варианте нефропатии наибольшей концентрации продукты неполного разрушения антигенов достигали в сосудистом русле и сосудистый спазм — отражение этого состояния. Изменение в тканях, очевидно, выражено нерезко. Количество КМПС, элюируемых с эритроцитов, в этой группе наблюдений было равно 5,9 усл. ед. (при неосложненной беременности—5,1 усл. ед.).

ТАБЛИЦА 41

КАИР при нефропатии в зависимости от последовательности появления клинических симптомов

Показатели	Первый клинический симптом	
	Артериальная гипертония	Отеки
РО	26,8	16,2
В том числе:		
активность ГЛ	20,3	17,5
ВКР лимфоцитов	+6,5	-1,3
АГ	8,6	10,1
В том числе:		
НбF	2,1	3,4
фибриноген	4,5	4,7
тип риноцитограммы	2,0	2,0
КАИР	3,1	1,6

В тех наблюдениях, где первым симптомом нефропатии были отеки, ВКР лимфоцитов была отрицательной в течение последних 2 нед до заболевания и в момент появления всех симптомов нефропатии. Положительная величина этого показателя (+5,8%) отмечалась только за 3—5 нед до первых признаков осложнения беременности. Активность ГЛ в сыворотке крови увеличивалась меньше. Очевидно, выход лимфоцитов в ткани отражает повышенную адсорбцию антигенов в тканях в этой группе наблюдений, о чем также говорит резкое увеличение количества КМПС, элюируемых с поверхности эритроцитов,— 10,0 усл. ед.

За 3—5 нед до появления симптомов нефропатии количество НбF в крови беременной при первом варианте нефропа-

тии было равно в среднем 3,6%, при втором — 6,0%. Возможно, это играет некоторую роль в определении тяжести заболевания.

В соответствии с особенностями иммунологического статуса различается и клиническое течение нефропатии в зависимости от последовательности появления ее симптомов (табл. 42). Очевидно, что менее благоприятные исходы беременности и родов в случаях, когда первым симптомом осложнения являются отеки, подтверждают более тяжелую степень поражения при этом варианте нефропатии.

ТАБЛИЦА 42

Клинические проявления нефропатии в зависимости от последовательности появления симптомов

Клинические проявления	Первый клинический симптом	
	Артериальная гипертония	Отеки
Лабораторные показатели		
Артериальное давление (в среднем):		
систолическое	149,8	150,0
диастолическое	90,8	102,5
Количество белка в моче, г/л	1,1±0,19	2,4±0,25
Количество больных, %		
с нефропатией III степени	0	16,7
с преждевременными родами	4,5	16,7
с преждевременной отслойкой плаценты	0	8,4
с анемией беременных	13,5	27,1
с многоводием	0	4,2
с мертворождаемостью	4,5	12,5
асфиксия новорожденных	4,5	8,4

В некоторых случаях определенные изменения в состоянии слизистой оболочки носа и кожных покровов у беременной позволяют предполагать возможность развития в дальнейшем тяжелых токсикозов. Изменение СОЭ, по нашим данным, не является ранним доклиническим признаком токсикоза. Вероятно, частое регулярное определение этого показателя позволило бы проследить особенности динамики его с первых недель беременности (замедление в I триместре, резкое увеличение — во II), на которые можно ориентироваться для определения группы риска в отношении токсикозов. Однако частое гематологическое обследование на протяжении всей беременности не проводится, поэтому для заключения о значении СОЭ в прогнозе требуется специальное исследование.

Нередко развитию токсикоза предшествует вазомоторный ринит. Он появляется во II триместре беременности и отличается упорным течением. Иммунологический статус при

вазомоторном рините беременных (табл. 43) соответствует типичному состоянию сенсibilизации. От показателей иммунограммы при токсикозах приведенные данные отличаются только малой величиной содержания HbF в крови беременных.

ТАБЛИЦА 43

КАИР при вазомоторном рините
и аллергических дерматозах беременных

Показатели	Неосложненная беременность	Вазомоторный ринит	Дерматозы беременных
РО	12,1	23,0	22,1
В том числе:			
активность ГЛ	11,1	20,4	22,3
ВКР лимфоцитов	+1,0	+2,6	-0,2
АГ	8,3	8,3	9,5
В том числе:			
HbF	3,0	2,5	3,9
фибриноген	3,7	3,9	4,1
тип риноцитограммы	1,6	1,9	1,5
КАИР	1,5	2,8	2,3

Сходные показатели иммунограммы встречаются при 2 формах дерматозов беременных: при аллергическом васкулите и при фиксированной эритеме (см. табл. 43). Начало дерматозов также совпадает чаще всего со II триместром, заканчивается заболевание через 1—3 нед после родов. Частота их невелика — 0,4% от всех беременных, однако на их фоне токсикозы развиваются в 33,3% случаев. При создании анафилаксии в эксперименте у животных нередко возникают патологические изменения кожных капилляров вне очага воспаления [Храмов В. М., 1963], иногда регистрируются типичные васкулиты [Кишов М. Г., 1974].

РОЛЬ СПОСОБСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ ТОКСИКОЗАХ ОТЕЧНО- НЕФРОТИЧЕСКОГО РЯДА

Поскольку «ультрапарадоксальный» ответ в функции любой системы развивается как заключительная стадия процессов, возникающих при суммации повреждающего воздействия, при наблюдении за состоянием организма удается выявить периоды усиленной ответной реакции и парадоксальную фазу, характеризующуюся неадекватно низкой реакцией.

При длительном наблюдении за течением беременности у женщин, страдающих токсикозами отечно-нефротического ряда в первой половине беременности, выявлена клиника угрозы недонашивания в 16,1% случаев, анемия предшествовала развитию токсикоза в 24,1%. Показатели иммунограммы в боль-

шинстве случаев отражали вначале неадекватное усиление иммунологической реакции, затем — более или менее ярко выраженную ее недостаточность.

В связи с этим все те факторы, которые способствуют формированию осложнений первых двух типов (недонашивание и анемия беременных), предрасполагают и к развитию токсикозов отечно-нефротического ряда.

Если исходное иммунологическое состояние перед наступлением беременности было нормальным, все типы нарушения ответной реакции развиваются в результате большей степени воздействия антигенов только во время беременности; общеизвестно увеличение частоты токсикозов при многоплодии.

Дополнительное к основной несовместимости матери и плода по тканевым антигенам различие по АВ0- и резус-факторам крови также увеличивает частоту возникновения токсикозов [Волкова Л. С., 1970; Петров-Мслаков М. А., Сотникова Л. Г., 1971]. Особенно неблагоприятно несовместимое для матери сочетание по А-фактору крови [Головачев Г. Д., Слозина Н. М., 1973].

Мы не нашли четкой зависимости частоты токсикозов от характера групповых сочетаний крови матери и плода по системе АВ0. Однако замечено, что при нефропатии, первым симптомом которой были отеки, несовместимые для матери и плода сочетания групп крови — II(A) — III(B) и III(B) — II(A) — встретились почти в 2 раза чаще, чем при нефропатии, начавшейся с артериальной гипертонии — в 10,0% и 5,6% случаев соответственно.

Способствует формированию аллергии усиленная иммунологическая реакция организма в период зачатия, связанная с обсуждаемыми ранее причинами.

Так, влияние групповой принадлежности крови матери на частоту возникновения токсикозов выявляется отчетливо, она наибольшая при I(0) группе крови ($27,9 \pm 1,55\%$) и минимальная при IV(AB) группе крови ($16,2 \pm 3,59\%$). У женщин, имеющих А-фактора в крови, наибольшей была частота эклампсии: при I(0) группе крови — 0,3%, при III(B) — 0,5%. Нефропатия, начавшаяся с отеков, отмечена в этой группе наблюдений в 83,3% случаев. У беременных II(A) группы крови эклампсия встретилась в 0,2%, при IV(AB) группе эклампсии не встретилось совсем, нефропатия начиналась с отеков реже — только в 24,5%.

Уменьшение интервала времени между беременностями ведет к увеличению частоты и тяжести токсикозов отечно-нефротического ряда, причем самая неблагоприятная продолжительность интервала — от 2 до 10 мес [Жученко П. Г., 1965].

Данные литературы о частоте и тяжести токсикозов в молодом возрасте противоречивы. Наши данные говорят о том, что у молодых первобеременных преобладает более легкая форма нефропатии — «гипертонически» вариант. Так,

первобеременные в возрасте до 20 лет составляли при этом варианте 22,7%, в то время как при нефропатии, начавшейся с отеков, эта возрастная группа имела небольшой удельный вес (4,2%).

Влияние сезона на частоту возникновения токсикозов, по данным литературы, выявляется довольно отчетливо. Большинство акушеров [Гуртовой Л. Е., 1961; Закиров И. З., 1970] отмечают значительное их увеличение в зимние и весенние месяцы, что соответствует зачатию в летне-осенний период. По нашим данным, наибольшая частота токсикозов, особенно тяжелых форм, зарегистрирована в случаях зачатия в августе — сентябре, что совпадает с сезонным повышением показателей иммунологической реакции вне беременности. Доля нефропатии, начинающейся с отеков, при зачатии в июне — сентябре составляет 37,0%, при зачатии в феврале — мае — 20,0%, при зачатии в октябре — январе такие формы нефропатии не встречаются совсем.

Кроме того, замечена еще одна деталь, характеризующая тяжесть течения токсикоза и связь процесса со временем зачатия: чем выше показатели иммунологической реакции перед наступлением беременности, тем раньше развивается поздний токсикоз. Так, при зачатии в октябре — январе не было ни одного случая возникновения токсикоза ранее 35-й недели беременности. При зачатии во все другие месяцы отмечалось начало токсикоза на 30—34-й неделях беременности, и только зачатие в августе — сентябре сочеталось с развитием токсикоза до 30-й недели беременности (14,3% от всех токсикозов в этой группе).

Общеизвестна роль экстрагенитальных инфекционно-аллергических заболеваний как способствующих возникновению токсикоза факторов. Особенности клинического течения токсикозов на фоне экстрагенитальных заболеваний, как отмечают все акушеры, являются раннее их начало и более тяжелые формы. Мы заметили, что нефропатия, начинающаяся с артериальной гипертонии, как правило, не сочетается с экстрагенитальными заболеваниями, в то время как более тяжелая форма нефропатии, первым симптомом которой были отеки, сочеталась с общими заболеваниями в 20,8% случаев.

И, наконец, когда беременность наступает на фоне недостаточности иммунологической реакции — у первобеременных в возрасте 30 лет и старше, вероятность возникновения токсикозов резко увеличивается [Владимирова Н. И., 1965] и период усиленной ответной реакции в начале беременности может не выявляться. По данным литературы после 28—30 лет возрастает частота не только токсикозов, но и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [Schütz M., Altmann P., 1973; Szpakowski M. et al., 1976; Horgger E. R. O., Smythe A. R., 1977]. Увеличивается с возрастом, по нашим данным, и удельный вес нефропатии, начинающейся с отеков.

Таким образом, формированию аллергии в конце беременности способствуют те изменения общего состояния организма перед зачатием, которые характеризуются неадекватной иммунологической реакцией, а также значительная степень несовместимости организмов матери и плода.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Существующие в современной трансплантационной иммунологии методы управления процессами не могут быть применены при беременности в связи с антиметаболической активностью препаратов. Естественно, не может быть речи и об этиологическом лечении нарушений течения беременности. Единственный известный из истории акушерства пример причинного лечения тяжелых проявлений иммунопатологии беременности — лечение послеродовой эклампсии выскабливанием полости матки. Этот метод был предложен в 1902 г. Мюллером и применялся с хорошим эффектом в течение 2—3 десятилетий [Рахманов А. Н., 1922; Папиков Н. Б., 1935]. Высокая эффективность вмешательства легко объяснима с современных позиций: операцией достигалось удаление с остатками плацентарной ткани антигенных субстанций, выполняющих на фоне сенсибилизации роль разрешающей дозы антигена.

С появлением методов эффективного воздействия на компоненты патогенеза клиницисты отказались от причинного лечения при послеродовой эклампсии, учитывая опасность возникновения осложнений, связанных непосредственно с оперативным вмешательством.

Располагая методом комплексной оценки иммунологического статуса, позволяющего определить принципиальные и наиболее существенные признаки основных типов иммунологических процессов при осложнениях беременности, мы разрабатываем дифференцированный патогенетический подход к коррекции нарушений в организме женщины. При этом учитывается, что все процессы жизнедеятельности в норме и при патологии представляют собой сложные реакции, в которых сочетается участие основной функциональной системы, в частности системы иммуногенеза и неспецифических приспособительных механизмов. Воздействие на любые звенья каждого процесса может изменить его дальнейшее течение, но наиболее эффективным оказывается вмешательство в функцию основной патогенетической системы.

Средства, используемые нами для коррекции иммунологических нарушений, не являются новыми, они давно и широко

применяются в акушерской клинике. Каждый препарат (метод) обладает, как правило, способностью изменять течение различных компонентов процесса, многосторонним воздействием на организм. Не умаляя значения этого, мы в настоящей работе касаемся только влияния их на определенные звенья иммунологической реакции.

С учетом характеристики иммунологического состояния организма при основных типах нарушений разработка путей коррекции возможна по 3 направлениям:

1) подавление реакции, которое необходимо при усиленном ответе — иммунитете;

2) стимуляция деполимеризации персистирующих антигенов, необходимая при недостаточности реакции — в стадии иммунологического паралича;

3) усиление инактивации продуктов неполной (частичной) деградации антигенов и их конъюгатов с эндогенными субстанциями — при аллергии.

ПОДАВЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

В ситуации усиленного ответа — при недонашивании — патогенетическое лечение либо может быть направлено на ингибицию реакции способами, прямо влияющими на пролиферацию и функциональную активность лимфоидной системы, либо должно способствовать угнетению активности ферментов, участвующих в метаболизме полисахаридов.

Основной путь подавления усиленной реакции открывают результаты экспериментов по воспроизведению иммунологической толерантности путем значительного увеличения содержания антигенов во внутренней среде реципиента — метод «антигенной перегрузки».

W. A. Bardwill и соавт. (1962) эмпирически получили эффект сохранения беременности после аллотрансплантации кожного лоскута у части женщин, страдающих привычным недонашиванием. Механизм влияния вмешательства остался неизвестным для авторов, тем не менее метод нашел широкое применение в клинической практике при лечении различных форм недонашивания.

Последователями W. A. Bardwill'a механизм действия аллотрансплантата во время беременности трактуется по-разному и пока еще требует специального изучения. Чаще всего сохранение беременности после пересадки кожного лоскута объясняют так называемым «феноменом усиления», однако связь феномена с процессами беременности весьма гипотетична. Встречается мнение о десенсибилизирующем влиянии аллотрансплантата [Волкова Л. С., 1971], при этом сущность иммунологических процессов при недонашивании расценивается как повышение чувствительности к тканевым антигенам мужа, с чем трудно согласиться.

Наиболее убедительная точка зрения высказана в отношении механизма действия трансплантата в работах В. И. Финик (1972) и В. И. Говалло (1975): трансплантат создает иммунологическую блокаду за счет дополнительного введения антигенов. Это положение согласуется с известными фактами о формировании толерантности (иммунологического паралича) в экспериментах с применением двух и более трансплантатов, пересаживаемых одновременно или последовательно с короткими интервалами времени [Hobbs J. V., Cliff W. J., 1973]. Таким образом удается увеличить срок жизни пересаживаемой ткани во многих случаях. В то же время далеко не всегда пересадка кожного лоскута при лечении угрозы недонашивания эффективна.

А. И. Любимова и др. (1978) обобщили за несколько лет результаты 170 наблюдений аллотрансплантации кожного лоскута во время беременности. Авторы отмечают, что в отдельных случаях проводили до 5 пересадок за одну беременность, и, несмотря на это, неблагоприятные исходы составили около 30%.

Поскольку неясен механизм благополучного влияния аллотрансплантации, объяснение неудач в лечении недонашивания этим методом встречает трудности.

Вместе с тем, по некоторым данным литературы [Bugstein R. H., Blumenthal H. J., 1969; Heron J., 1972], отторжение трансплантатов у беременных животных задерживается только в случаях пересадки в конце беременности, когда во внутренней среде материнского организма, как показали наши исследования, регистрируется присутствие значительного количества антигенов плода. По данным А. А. Карачевой и др. (1975), при среднем сроке жизни кожного аллотрансплантата у крольчих вне беременности в 10 дней трансплантат, пересаженный на 9—10-й день беременности, жил достоверно меньше — 6,2 дня. Если трансплантат пересаживали крольчихам в середине беременности — на 14—16-й день, он жил значительно дольше обычного — 16,2 дня. Очевидно, увеличение продолжительности жизни трансплантата связано не только с суммацией воздействия антигенов плода и антигенов кожного трансплантата, но и с определенной величиной показателей иммунологической реакции материнского организма.

С этой точки зрения представляются важными результаты клинических наблюдений по пересадке почки: повторные пересадки почки бывают успешны у тех больных, у которых первая почка погибла в результате реакции отторжения, а не в связи с мочевыми затеками или сосудистыми нарушениями и пр. [Кучинский И. Н. и др., 1974]. Последний факт свидетельствует о том, что подавление иммунного ответа на повторный трансплантат удается после периода усиленной или нормальной реакции, а не после гибели почки на фоне успешной иммунодепрессии.

Как показали наши данные, механизм действия кожного аллотрансплантата при недонашивании становится понятным лишь при комплексной оценке иммунологического статуса реципиента до и после пересадки (с применением метода иммунограммы и определением величины КАИР). Результаты этих исследований говорят о том, что сущность благоприятного влияния аллотрансплантата заключается в формировании иммунологического паралича. Применение иммунограммы позволило определить ситуации, когда операция аллотрансплантации кожного лоскута не показана и даже противопоказана. При этом четко проявилось одно из основных положений иммунологии об ответной реакции на антигенное воздействие: дополнительное поступление в организм антигенов трансплантата усиливает исходно низкую реакцию и подавляет высокую. В экспериментах по индукции толерантности G. Siskind (1971, цит. по Л. А. Певницкому, 1978) показал, что предварительно иммунизированные животные более чувствительны к индукции паралича, чем интактные. Л. А. Певницкий (1978), обобщив данные литературы по этому вопросу, подчеркивает важность исходного иммунологического статуса перед формированием иммунологического паралича.

В начале изучения влияния аллотрансплантата на иммунологическое состояние женщины мы воспользовались рекомендациями других клиницистов и показанием для применения операции считали отягощенный акушерский анамнез или клинические признаки угрозы недонашивания, не учитывая исходные показатели реакции. Так поступают большинство акушеров, лишь иногда определяется титр антител различных классов.

Как показали результаты наблюдения (табл. 44), в 4 случаях операция аллотрансплантации кожного лоскута [методика

ТАБЛИЦА 44

Динамика КАИР после аллотрансплантации кожного лоскута при исходно низких показателях РО

Показатели	Неосложненная беременность	До аллотрансплантации	Через 5 дней после операции	Перед отторжением трансплантата
РО	12,1	7,6±1,68	16,3±0,58	16,2±2,61
В том числе:				
активность ГЛ	11,1	8,1±0,78	14,5±0,80	16,5±3,68
ВКР лимфоцитов	+1,0	-0,5±0,24	+1,8±0,47	-0,3±0,19
АГ	8,3	7,0±0,29	7,2±0,36	8,9±0,4
В том числе:				
НьF	3,0	1,9±0,62	1,8±0,76	3,7±1,31
фибриноген	3,7	3,6±0,42	3,9±0,52	4,2±0,12
тип риноцитограммы	1,6	1,5±0,35	1,5±0,35	1,0±0,00
КАИР	1,5	1,1	2,3	1,8

Волковой Л. С., 1971] была противопоказана: после вмешательства исходно низкая РО и малая величина КАИР значительно возросли. Срок жизни пересаженного лоскута составил в среднем 32 дня, что совпадает с результатами неудачных пересадок у других исследователей [Чулиева Н. Ч., Мордухович А. С., 1975]. В 2 из 4 наблюдений спонтанное прерывание беременности произошло при неотторгшемся кожном лоскуте через 3—4 нед после пересадки, в 2 других — через неделю после отторжения трансплантата. Поскольку срок беременности в момент операции составлял в среднем 17 нед, исходы беременности во всех 4 наблюдениях неблагоприятные.

Операция аллотрансплантации кожного лоскута не показана, когда исходная величина КАИР соответствует таковой при неосложненной беременности на этом же сроке. В таких случаях (3) мы не видели существенных изменений в показателях иммунограммы и в клиническом течении после пересадки кожного лоскута, проведенной в связи с отягощенным анамнезом, и беременность прогрессировала до обычного срока, завершившись рождением живого зрелого ребенка. Неизменяющийся иммунологический статус после аллотрансплантации свидетельствовал о высоких адаптационных возможностях организма женщин, хотя акушерский анамнез мог быть и отягощенным. Следует заметить, что во всех 3 наблюдениях, где КАИР перед операцией имел нормальную величину, интервал между настоящей и предыдущей беременностью составлял 2—3 года.

Положительный эффект и явные показания для вмешательства отмечены нами в тех наблюдениях, где исходная величина показателей реакции была неадекватно высокой вне зависимости от наличия клинических симптомов угрозы недонашивания.

Во всех наблюдениях указанной группы (42) беременность завершилась рождением живого ребенка, средняя продолжительность жизни лоскута кожи составила 61,4 дня, а в одном наблюдении она достигала даже 100 дней. Нам не требовалось повторять операцию с целью подавления усиленного ответа более 2 раз за период беременности.

Динамика показателей в последней (основной) группе наблюдений свидетельствует о том, что исходная величина КАИР была равна 3,2 за счет высоких показателей РО и малых величин АГ (табл. 45). В первые 5 дней после аллотрансплантации отмечено резкое уменьшение показателей РО, к 6—7-му дню величина КАИР уменьшалась иногда до 1. Значительное повышение показателя РО зарегистрировано на 3-й неделе после операции. В этот период у части женщин появлялись признаки угрозы недонашивания, которые легко снимались применением простых средств — постельным режимом и приемом антигистаминных препаратов. Наибольшей величины показатели РО достигали в момент отторжения кожного лоскута, когда повторно может появиться клиника угрозы недонашивания.

Динамика КАИР после аллотрансплантации кожного лоскута в основной группе наблюдений

Показатели	До трансплантации	Срок после трансплантации, дней					После отторжения трансплантата
		2-5	6-10	11-25	26-40	41-50	
РО	20,6	9,3	11,6	17,1	10,0	23,2	9,1
В том числе:							
активность ГЛ	19,0	11,1	10,7	15,6	10,4	21,9	11,1
ВКР лимфоцитов	+1,6	-1,8	+0,9	+1,5	-0,4	+1,3	-2,0
АГ	6,5	6,7	6,8	7,1	6,8	7,5	6,9
В том числе:							
НбФ	1,7	2,0	1,8	2,1	1,7	2,2	1,4
фибриноген	3,4	3,4	3,7	3,4	3,8	3,8	3,5
тип риноцитограммы	1,4	1,3	1,3	1,6	1,3	1,5	2,0
КАИР	3,2	1,4	1,7	2,4	1,5	3,1	1,3

Таким образом, проведенная при ситуации усиленного иммунологического ответа операция аллотрансплантации кожного лоскута вызывает формирование своеобразного паралича, что сочетается с исчезновением симптомов угрозы прерывания, если таковые имелись, и способствует дальнейшему развитию беременности. Не случайно, по наблюдениям некоторых клиницистов [Любимова А. И. и др., 1978; Breen J. L., 1970], лучшие результаты от применения этого метода лечения отмечаются в случаях, когда операция проведена при наличии клиники угрозы недонашивания, которая, по нашим данным, как правило, сочетается с усиленным типом иммунологического ответа.

Эффективным оказывается применение аллотрансплантации кожного лоскута при чрезмерной рвоте беременных [Саркисова Э. А., 1975], когда также регистрируется усиление иммунологической реакции и увеличение КАИР. Имеются данные о положительном влиянии аллотрансплантата в лечении токсикозов отечно-нефротического ряда [Китаева М. И., 1976]. Если вместо кожного лоскута пересаживают яичник, в большинстве случаев не только сохраняется беременность при привычном недонашивании, но и предупреждается развитие токсикоза, причем гормональные препараты такого эффекта не дают [Жученко П. Г., 1971].

Замечено, что при резус-конфликтной беременности аллотрансплантация кожного лоскута дает положительный эффект далеко не всегда [Чулиева Н. Ч., Мордухович А. С., 1975]. Возможно, это связано с тем, что резус-антигены в структурах кожи не содержатся [Cerpellini R., 1973].

Аллотрансплантация кожного лоскута — довольно грубое вмешательство в иммунологическое состояние организма. До настоящего времени не изучены последствия этой операции и

неизвестна связь ее с последующей общей патологией, в связи с чем в рекомендациях ВОЗ предлагается ограничить применение ее во время беременности [Davies D. A. L., 1965]. Кроме того, глубокая перестройка в функции системы иммуногенеза и увеличение показателей реакции на 3—4-й неделе после пересадки, особенно выраженное в момент отторжения трансплантата, нередко сопровождается появлением симптомов угрозы прерывания беременности. В эти периоды приходится применять дополнительные меры для ее сохранения, которые могут быть не всегда эффективными.

Результаты использования иммунограммы при аллотрансплантации кожного лоскута позволили найти более доступный, технически более простой и, очевидно, не столь опасный путь подавления усиленной иммунологической реакции при угрозе недонашивания: введение больших доз высокомолекулярного полисахарида. Этот метод отвечает тем же основным патогенетическим принципам лечения, что и аллотрансплантация кожного лоскута.

Подавление реакции отторжения в трансплантационной иммунологии удается получить введением до трансплантации неклеточных полисахаридов и липополисахаридов самого различного происхождения [Кирпатовский И. Д. и др., 1975].

Созданное таким образом состояние толерантности сохраняется при условии персистенции антигена, для чего требуется меньшая доза его, чем для формирования этого состояния [Певницкий Л. А., 1978; Калн Р. И., 1966]. После периода ареактивности по мере выведения антигена из организма восстанавливается способность к адекватной реакции, иногда отмечается ускоренное отторжение трансплантата после удлинения срока его жизни.

Предварительное введение полисахаридов перед трансплантацией ткани приводит к увеличению продолжительности жизни ее не только в экспериментах. В клинических условиях замечено, что введение 500 мл 5% раствора декстрана перед пересадкой почки снижает число неудач с 40% до 5% [Кучинский И. Н. и др., 1974].

В связи с этим нельзя не коснуться вопроса о специфичности антигенного воздействия при аллотрансплантации кожного лоскута во время беременности. Существует неверное представление о том, что тканевые антигены отца составляют 50% антигенов развивающегося плода и реакция на антигены кожного лоскута супруга отражает способность организма беременной отвечать на воздействие антигенов плода [Зарепкая Ю. М., 1971; Говалло В. И., 1975; Кожухарова Л. Т., 1975]. Вместе с тем каждый организм обладает сугубо индивидуальной специфичностью тканевых антигенов, и антигены плода не являются простой суммой антигенов отца и матери, это новые биохимические структуры с новой иммунологической специфичностью. Нередко выявляемое усиление иммунологической

реакции беременной на антигены супруга по реакции *in vitro* [Lauritsen J. G. et. al., 1976] отражает, очевидно, предшествующую беременности иммунизацию женщины спермоантигенами и не может характеризовать иммунологические взаимоотношения между матерью и плодом, поэтому положительное влияние аллотрансплантата при угрозе недонашивания наблюдается при пересадке кожного лоскута и от постороннего донора [Bardawill W. A. et. al., 1962].

Кроме того, накопилось достаточное количество данных о перекрестных реакциях между полисахаридными антигенами различного происхождения. Это связано с тем, что специфичность их обуславливается небольшими олигосахаридными детерминантами [Оводов Ю. С., Васьковский В. Е., 1968; Стейси М., Баркер С., 1965; Кэбот Е. А., Мейер М. М., 1968, и др.]. В связи с этим вполне обоснованным представляется метод «конкуренции антигенов» Р. П. Попиванова, предлагаемый для лечения иммунологических нарушений во время беременности путем введения очищенных полисахаридов типа А и В-факторов крови, которые успешно применяются при трансплантации тканей.

Для выяснения возможности заменить операцию аллотрансплантации кожного лоскута с целью подавления усиленной иммунологической реакции мы обратились к декстранам, которые в клинических условиях имеют наибольшее распространение.

Структурное разнообразие их чрезвычайно велико, однако по воздействию на организм декстраны во многом сходны. Так, они обладают сильными антигенными свойствами при относительной молекулярной массе 150 000 и более [Преображенская М. Е., 1975]. Из клинических препаратов декстрана антигенными свойствами обладает полиглюкин, содержащий фракции с большой относительной молекулярной массой, реополиглюкин такими свойствами не обладает [Николов Ч., 1974].

Экзогенные полисахариды выводятся из организма почками [Самойлина Н. Л., 1961]. Через 24 ч выводится 40% введенного декстрана, за 14 дней он выводится полностью [Серафимов-Димитров В., 1974]. Декстраны легко адсорбируются на поверхности эритроцитов, что способствует их агглютинации и увеличению СОЭ [Тананов А. Т. и др., 1975; Хмара Н. Ф., Антонов И. П., 1976]. Препараты декстранов с большой относительной молекулярной массой существенно изменяют процессы коагуляции крови [Neuwirth R. S., Khalaf S. M., 1975]. Отечественный препарат декстранов — полиглюкин, содержащий высокомолекулярные фракции, вызывает увеличение содержания фибриногена в плазме крови через 24 ч после инфузии [Вербицкий В. П., 1958; Козинер В. Б., 1965].

Оптимальное соотношение декстрана и крови, при котором не происходит значительных изменений в состоянии эритроцитов и свертывающей системы крови, определен *in vitro* как

1 : 8, что соответствует 400 мл препарата для инфузии человеку [Ильин В. И., Лагодский Я. В., 1976]. Соответствует этим расчетам и введение 0,5 мл полиглюкина на 100 г массы тела животного, которое приводит к подавлению активности глюкозо-6-фосфатазы у крыс [Маслаков Д. А. и др., 1965]. Эти данные мы использовали для определения дозы полиглюкина, который применяли для лечения угрозы недонашивания (113 наблюдений).

Применение полиглюкина во время беременности разрешено Фармакопеей СССР и рекомендуется всеми руководствами по акушерству, многими методическими письмами, утвержденными МЗ СССР [Паллади Г. А. и др., 1977]. Из многообразия эффектов от инфузии полиглюкина обычно учитывается его способность изменять гемодинамику и осмотическое давление белков плазмы. Поэтому основными показаниями к его применению во время беременности являются шок, кровопотеря, интоксикации, сепсис и т. д. При кровопотере во время беременности дозы полиглюкина на одномоментное вливание могут достигать 600—800 мл.

В наших наблюдениях в большинстве случаев показанием для применения инфузии полиглюкина являлось сочетание клинической картины угрозы недонашивания с иммунологической ситуацией, соответствующей усиленному ответу. В части наблюдений лечение применялось только в связи с соответствующими изменениями показателей иммунограммы, т. е. в доклинической стадии заболевания. Как правило, эта категория беременных страдала привычным недонашиванием.

Применялся отечественный препарат полиглюкина в дозе 400 мл, вводимый внутривенно со скоростью 10—12 капель в минуту. Никаких других методов лечения угрозы недонашивания этой группе беременных не применялось, в случаях недостаточного эффекта от первой инфузии проводилось повторное введение полиглюкина. Проводить более 3 инфузий в течение всей беременности обычно не было необходимости.

Беременная обследовалась методом комплексной иммунограммы непосредственно перед инфузией, на 5—6-день после переливания полиглюкина и через 13—14 дней после вмешательства. Динамика показателей иммунограммы и КАИР (табл. 46) свидетельствует о том, что к концу первой недели после инфузии величина КАИР уменьшается в среднем до 1,2 за счет резкого уменьшения показателей РО.

Одновременно с уменьшением величины РО зарегистрировано увеличение содержания в крови углеводно-белковых комплексов, в частности фибриногена. Другие показатели под влиянием полиглюкина существенно не изменялись. В отдельных наблюдениях подавление реакции было резко выраженным и величина КАИР уменьшалась до 0,3—0,6. К 14-му дню после инфузии — к моменту выведения полиглюкина из организма — иммунологическая ситуация, как правило, нормализова-

Динамика КАИР при лечении угрозы недонашивания инфузией полиглобулина

Показатели	До лечения	Через 5—6 дней после инфузии	Через 13—14 дней после инфузии
РО	21,1±2,11	8,0±1,60	11,2±2,91
В том числе:			
активность ГЛ	20,1±2,30	8,8±1,83	9,4±2,19
ВКР лимфоцитов	+1,0±0,28	-0,8±0,22	+1,8±0,48
АГ	6,1±0,37	6,9±0,14	6,8±0,21
В том числе:			
HbF	1,9±0,65	1,9±0,24	1,9±0,18
фибриноген	3,0±0,24	3,9±0,20	3,2±0,36
тип риноцитогаммы	1,2±0,2	1,1±0,09	1,7±0,38
КАИР	3,5	1,2	1,6

лась и величина КАИР составляла в среднем 1,6. В тех случаях когда инфузия полиглобулина оказывала значительное подавление иммунологической реакции, клинические признаки угрозы недонашивания, если они были, обычно исчезали в течение первых 2—3 сут после вмешательства. Мы убедились по результатам анализа показателей 2 наблюдений, что доза полиглобулина в 200 мл не оказывает необходимого угнетения реакции (табл. 47), в этих случаях проводилось повторное переливание, которое дало желательный эффект.

ТАБЛИЦА 47

Динамика КАИР при введении 200 мл полиглобулина при угрозе недонашивания

Показатели	До лечения	Через 6—8 дней после инфузии
РО	20,0	19,7
В том числе:		
активность ГЛ	15,0	17,7
ВКР лимфоцитов	+5	+2,0
АГ	4,6	5,9
В том числе:		
HbF	1,4	1,5
фибриноген	2,2	2,4
тип риноцитогаммы	1,0	2,0
КАИР	4,3	3,3

Переливание полиглобулина противопоказано в случаях, когда величина КАИР оказывается меньше, чем при неосложненной беременности того же срока, так как оно приводит к резкому увеличению показателей реакции (табл. 48). Повторное

переливание полиглобулина в той же дозе, проведенное на 8-й день после первой инфузии, способствовало сохранению беременности в этом наблюдении.

ТАБЛИЦА 48

Динамика КАИР под влиянием инфузии полиглобулина в случаях с исходно малой величиной КАИР

Показатели	До лечения	Через 8 дней после инфузии
РО	7,7	19,7
В том числе:		
активность ГЛ	9,7	16,7
ВКР лимфоцитов	-2,0	+3,0
АГ	7,7	8,2
В том числе:		
НбФ	1,4	2,1
фибриноген	5,3	5,1
тип риноцитограммы	1,0	1,0
КАИР	1,0	2,4

Нам также известно, что, учитывая успешное применение инфузий полиглобулина при лечении угрозы недонашивания в условиях нашей лаборатории, практические врачи нередко проводят это вмешательство без предварительного обследования иммунологического состояния беременных и встречаются с тяжелыми осложнениями, проявляющимися либо по типу анафилактического шока, либо бурной сократительной деятельностью матки в первые часы после инфузии. Очевидно, в связи с этим в руководствах для врачей по лекарственным препаратам [Машковский М. Д., 1972] отмечается необходимость проведения биопробы перед переливанием полиглобулина.

Ориентируясь на показатели иммунограммы, мы получали положительный лечебный эффект от переливания полиглобулина и при других состояниях, характеризующихся усиленной иммунологической реакцией. Так, мы наблюдали исчезновение универсального зуда беременных через несколько часов после инфузии, при этом достигалось выраженное подавление реакции с уменьшением величины КАИР до 0,6 (табл. 49).

Весьма перспективным представляется применение инфузий полиглобулина при лечении бесплодия, связанного с иммунитетом. Мы применили этот метод вне беременности у 8 женщин, когда величина КАИР в середине менструального цикла была равна в среднем 2,7 (табл. 50). К 14-му дню после вмешательства величина показателя уменьшилась до 1,3, и в течение следующих 2 мес была на этом уровне в периоды, соответствующие времени овуляции. У 5 женщин в ближайшие 2—3 мес наступила беременность, закончившаяся во всех наблюдениях нормальными родами в обычные сроки, родилось 5 живых детей, средняя масса тела при рождении равна 3325 г.

Динамика КАИР под влиянием инфузии полиглобулина при генерализованном зуде беременных

Показатели	До лечения	Через 6 дней после инфузии
РО	18,0	4,0
В том числе:		
активность ГЛ	12,5	7,0
ВКР лимфоцитов	+5,5	-3,0
АГ	6,4	6,3
В том числе:		
НьФ	1,8	2,0
фибриноген	3,6	3,3
тип риноцитограммы	1,0	1,0
КАИР	2,8	0,6

ТАБЛИЦА 50

Динамика КАИР под влиянием инфузии полиглобулина при бесплодии

Показатели	До лечения	Через 6 дней после инфузии	Через 2-8 нед после инфузии
РО	16,5±1,45	11,1	8,3±1,84
В том числе:			
активность ГЛ	15,6±1,60	10,1	8,4±1,72
ВКР лимфоцитов	+0,9±0,16	+1,0	-0,1±0,08
АГ	6,2±0,28	6,7	6,3±0,42
В том числе:			
НьФ	2,3±0,32	2,9	2,5±0,30
фибриноген	2,9±0,26	2,8	2,8±0,07
тип риноцитограммы	1,0±0,00	1	1,0±0,00
КАИР	2,7	1,7	1,3

Следует заметить, что сходную динамику показателей иммунограммы в случаях бесплодия мы наблюдали при длительной кондомной терапии без применения инфузий полиглобулина, после чего наступила беременность, благополучно завершившаяся родами в срок. Другими исследователями также отмечен положительный эффект такой терапии [David G. et al., 1970; Jsojima S. et al., 1979; Волкова Л. С., 1973]. Можно предположить, что снижение активности ферментов связано в таких случаях с отсутствием субстрата, это соответствует общим положениям ферментологии [Крицман М. Г., Коникова А. С., 1968].

К другим средствам, ингибирующим активность гиалуронидазы, относятся салицилаты [Сумовская Е. М., 1968; Стейси М., Баркер С., 1965], что подтверждается клиническими наблюдениями: под влиянием салицилатов увеличивается продол-

жительность родового акта и изгнания плода при аборте [Tuchman-Duplessis H., 1975; Niebul R. et al., 1976], исчезает зуд беременных [Dugois P., Amblard P., 1971]. В связи с этим появились рекомендации применять салицилаты при угрозе недонашивания [Niebul R. et al., 1976]. В. Е. Карташева и Ю. Д. Балика (1976), обобщив данные литературы, показали, что в терапевтических дозах они не представляют опасности для здорового человека.

Под влиянием витамина Р уменьшается проницаемость плаценты [Диш Т. Н., Кричевская Е. И., 1968], и комбинация витаминов Р и С (аскорутин) обладает выраженным антигиалуронидазным действием. Однако исходно малую величину активности фермента этот комплекс может увеличивать [Лернер Е. Л., 1963]. Очевидно, сходным влиянием обладает токоферол, оказывающийся эффективным при лечении бесплодия и угрозы недонашивания.

Снижается активность гиалуронидазы при приеме антигистаминных препаратов — пипольфена, димедрола и др., так как гистамин и некоторые другие биогенные амины ускоряют ферментативную деполимеризацию гиалуроново́й кислоты [Маграчева Л. И., 1957; Стейси М., Баркер С., 1965]. Их влияние на иммунологические процессы достаточно хорошо изучено, и они нашли широкое применение при лечении угрозы недонашивания [Мотавкина Н. С. и др., 1974; Wrebogowicz H., 1966].

К группе антигистаминных препаратов относится и аминазин, который подавляет феномен Шварцмана, существенно изменяет содержание гликопротеидов в крови и проницаемость клеточных мембран, а также уменьшает содержание SH-групп в печени и плаценте. Он эффективен при рвоте беременных, однако механизм его влияния на иммунологический статус организма пока изучен недостаточно. При лечении угрозы недонашивания мы учитываем, что хлористый натрий повышает активность гиалуронидазы [Смирнова Л. Г., 1957], поэтому назначаем диету с ограничением поваренной соли.

Мы воздерживаемся от применения гормональной терапии при лечении недонашивания по ряду соображений. Первое из них связано с тем, что эндокринная система участвует в любом иммунологическом процессе как одна из основных регулирующих систем организма, изменяющих свою функцию при любом нарушении постоянства внутренней среды. Участие ее является неспецифическим, адаптивным, роль ее в гомеостатических процессах при осложнениях беременности несомненна, однако коррекция функции эндокринной системы при патологии беременности не является воздействием на основное звено патогенеза, и лечение угрозы недонашивания гормональными препаратами может быть эффективно в такой же мере, как в период увлечения теориями нервизма эффективной была

психотерапия, позволяющая некоторым акушерам устранять симптомы угрожающего прерывания беременности.

Под влиянием гормональных препаратов изменяются показатели течения иммунологических процессов [Здоровский П. Ф., 1963а; Федоров И. И., 1963, и др.]. В свою очередь, при возникновении иммунологического процесса всегда регистрируется перестройка в функции эндокринной системы, которая происходит и при любой смене характера течения иммунологического ответа. Об этом говорят классические эксперименты Г. Селье, показавшего изменения в корковом слое надпочечника под влиянием экстракта любой ткани другого организма.

Как известно, во время беременности, когда несомненно воздействие антигенов плода на материнский организм, выявляются значительные изменения в эндокринном статусе женщины: увеличивается гипофиз, повышается продукция гормонов надпочечника, существенно изменяется эндокринная функция половых желез [Горизонтов П. Д., 1952]. Изменения в состоянии половой сферы беременных считаются следствием перестройки функции эндокринной системы. Однако типичные для беременности морфологические изменения в половой сфере кастрированных животных под влиянием полисахаридных антигенов пневмококка IV типа обнаружили Г. И. Брехман и др. (1974). Установлено также [Liukko P. et al., 1973], что в крови беременных женщин изменяется содержание половых гормонов после введения в организм больших доз высокомолекулярного декстрана.

Другое соображение, удерживающее нас от применения гормональных препаратов при лечении угрозы недонашивания, связано с недостаточной изученностью последствий применения гормонов. В литературе практически отсутствуют данные о связи общих заболеваний женщины с применяемой во время беременности гормональной терапией, однако в последние годы появились отдельные сообщения о возможном неблагоприятном влиянии гормональных препаратов, применяемых во время беременности, на состояние здоровья потомства [Herbst A. L. et al., 1975; La Manna V. R., 1975], но очевидно, что подобных исследований пока недостаточно.

И, наконец, мы учитываем еще одно обстоятельство, которое удерживает от применения гормональных препаратов при лечении осложнений беременности.

Большинство гормональных препаратов являются мукополисахаридами с большой относительной молекулярной массой, обладающими антигенными свойствами, сходными со свойствами А- и В-факторов крови, причем биологическая активность их связана именно с углеводной цепью [Смирнова Л. Г., 1957; Туманов А. К., Томилин В. В., 1969; Диков В., Иванова М., 1975]. Не случайно введение их иногда приводит к возникновению побочных реакций аллергического типа [Брызгунов И. П., 1965; Говорухина Е. М., 1973]. Такими же свойствами обладает

и гонадотропин хориона человека, теряющий свою биологическую активность после обработки нейраминидазой [Стейси М., Баркер С., 1965; Allen W. R., 1975]. Введение их само по себе является новым антигенным воздействием, которое в зависимости от исходного уровня показателей иммунологической реакции может давать диаметрально противоположный эффект: при низкой реакции они усиливают ее, при высокой могут давать подавляющий эффект в случае введения больших доз [Бусыгина Н. Г., 1966]. В. В. Сперанский (1975) обобщил данные литературы, свидетельствующие о том, что небольшие дозы гонадотропинов и гормонов яичника усиливают реакцию соединительной ткани на антигенные субстанции, высокие дозы тормозят процессы в соединительной ткани.

Очевидно, с этим связан различный исход при применении гормональных препаратов во время беременности. Так, по данным П. Г. Жученко (1971), введение экзогенных гормонов при лечении недонашивания дает положительный эффект только в 58% случаев. Кроме того, замечено, что длительное применение половых гормонов снижает эритропоз [Юкнявичюс Ю. Ю., 1966]. В связи с этим нельзя исключить, что частое возникновение анемии беременных в группе женщин, перенесших угрозу недонашивания, может быть связано с применением гормональной терапии в период угрозы прерывания беременности. Установлено также [Кожевников В. Н., 1976], что после гормонального лечения угрозы недонашивания развивается перенашивание беременности.

Кроме перечисленных соображений, следует отметить, что без специального изучения изменений иммунограммы под влиянием гормональных препаратов не представляется возможным использовать ее в диагностических и прогностических целях при угрозе недонашивания в случаях лечения гормонами. Единичные наблюдения, в которых без наших рекомендаций были применены гормоны, свидетельствуют о том, что в результате лечения иммунограмма существенно изменилась, и это не позволило предвидеть прерывание беременности и своевременно применить другие — основные патогенетические — средства лечения.

ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Известно, что деполимеризация высокомолекулярных соединений, проникших во внутреннюю среду организма, ведет к потере ими антигенных свойств, и развитие процесса с участием иммунной системы прекращается. Простые химические соединения и низкомолекулярные продукты деградации антигенов элиминируются из организма без участия иммунной системы. Выполняют деполимеризацию ферментные системы, содержащиеся главным образом внутриклеточно. Основным продуцентом гиалуронидазы из числа клеток крови являются

лимфоциты [Аршба Г. М., 1975]. Возникает вопрос о возможных путях усиления процессов деполимеризации антигенов в крови.

При недостаточности иммунологической реакции, когда либо мала активность ферментов и недостаточна пролиферация лимфоидных клеток, либо при нормальном морфологическом и функциональном состоянии лимфоидной системы велика доза поступающих в организм антигенов, возникает необходимость стимулировать процесс разрушения высокомолекулярных полисахаридов. Это возможно осуществлять различными путями: а) повысить функциональную активность лимфоидной ткани; б) стимулировать активность гиалуронидазы и других ферментов, участвующих в метаболизме полиуронидов, и, наконец, в) использовать препараты, оказывающие действие на гиалуроновую кислоту, сходное с действием гиалуронидазы.

Повышение функциональной активности лимфоидной системы может быть достигнуто введением малых доз другого антигена, после чего организм в случаях иммунологического паралича начинает реагировать даже на те антигены, которые вызвали это состояние. Это может быть связано с повышением проницаемости лизосомальных мембран под влиянием нового антигена [Учитель И. Я., 1975]. В культуре ткани малые дозы полисахаридов стимулируют рост клеток [Коньшев В. А., 1976], вызывают выраженные изменения в их цитоплазме [Оводов Ю. С., Васьковский В. Е., 1968], усиление фагоцитарной активности и повышение активности ряда ферментов [Берман В. М., Славская Е. М., 1970].

В 50-е годы в клинической практике стали применяться бактериальные полисахаридные препараты для стимуляции резистентности организма при ряде заболеваний — инфекционных, тромбоэмболических и др. Накопившийся опыт их применения показал, что они дают лечебный эффект [Ермольева З. К., Вайсберг Г. Е., 1975], но он наблюдается не всегда [Соловьев В. Д., Жданов В. М., 1974] и может сопровождаться серьезными расстройствами [Лакин К. М. и др., 1974].

Неблагоприятные результаты применения малых доз полисахаридных препаратов связаны с определенным исходным фоном в организме. По данным Н. Л. Самойлиной (1961), повышение резистентности организма при введении малых доз полисахаридов наблюдается только в случаях снижения ее при различных инфекционных заболеваниях и интоксикациях, что отчетливо выражено в первые дни болезни. Не случайно, в рекомендациях по использованию полисахаридных препаратов [Ермольева З. В., Вайсберг Г. Е., 1975] подчеркивается необходимость применения их в начале заболевания.

Увеличение числа агрегированных красных клеток и увеличение СОЭ под влиянием малых доз декстрана четко наблюдаются в крови здоровых людей. В разгар заболеваний, когда эти показатели увеличены, эффект выражен меньше, иногда

выявляются совсем атипичные кривые динамики [Хмара Н. Ф., Антонов И. П., 1976].

Значение исходного фона перед введением в организм малых доз полисахаридов иллюстрируют также необъяснимые, на первый взгляд, различия в изменениях уровня гликопротеидов, в частности иммуноглобулинов в крови. Так, в одних случаях после введения декстрана и гиалуроновой кислоты в крови увеличивается содержание JgM, имеющего в своем составе 10—12% углеводов, в других, наоборот, возрастает содержание JgG — гликопротеидов с малым содержанием углеводов [Преображенская М. Е., 1975; Чёгёр С. И., 1975]. Если учесть, что между количеством гликопротеидных комплексов в крови и активностью литических ферментов существует обратная корреляционная зависимость, можно предположить, что введение декстрана в первом случае вызвало угнетение ферментативной активности, во втором — стимулировало исходно низкую активность лиз.

Как известно, прерывание беременности внутриматочным введением одной и той же дозы декстрана с высокой относительной молекулярной массой достигается примерно только в половине случаев. В эксперименте введение декстрана в одной и той же дозе может в зависимости от срока беременности либо не отражаться на развитии плода, либо приводить к гибели плода в 72% случаев. Этот последний эффект наблюдается под воздействием декстрана только в середине беременности [Диш Т. И., 1972], когда, по нашим данным, отмечается наименьшая величина показателей иммунологической реакции.

Таким образом, малые дозы полисахаридов могут стимулировать функцию системы иммуногенеза при условии применения их при низких величинах показателей реакции. В акушерской клинике в последние годы при лечении анемии беременных получило распространение в связи с большой эффективностью применение железодекстрановых комплексов [Омаров С.-М. А., 1969; Иванов И. П. и др., 1971; Gewerc J. С., 1972]. Возможно, что эффективность этих препаратов связана не только с тем, что восполняется дефицит железа в организме, но также и с тем, что вводится малая доза полисахаридно-антигена.

Малые дозы полисахаридных антигенов при иммунологическом параличе приводят к повышению активности эндогенных ферментов путем воздействия на лимфоидную систему. Аналогичный эффект может давать введение экзогенных ферментов. Так, Л. А. Певницкий (1978) сообщает о возможности предотвращения формирования толерантности к пневмококковому полисахариду путем введения в организм бактериальной деполимеразы. Возможен еще один путь усиления активности ферментных систем — введение в организм сульфгидрильных групп, являющихся активным центром многих ферментов, а

также коферментов, роль которых могут выполнять соли тяжелых металлов, витамины и пр.

В настоящее время хорошо известно участие тиоловых ферментов в метаболизме полисахаридов. К ним относятся β -глюкуронидаза, ЛДГ, СДГ и др. [Струков А. И., 1975].

Блокада SH-групп в тиоловых ферментах инактивирует их. Так, в одной молекуле мышечной лактатдегидрогеназы достаточно заблокировать 3 из 14 SH-групп, после чего активность фермента уменьшается на 90% [Кретович В. Л., 1974].

Гидролиз субстратов совершается в несколько этапов, при этом обязательно образуется ковалентный промежуточный ферментсубстратный комплекс с участием SH-групп активного центра фермента [Мосолов В. В., 1971]. Экзогенные активные SH-группы также вступают в реакцию с токсическими соединениями в тканях и в крови. Образующиеся комплексы выводятся с мочой. Связывание ядов ведет к восстановлению функции ферментов, состоящих до того в фермент-субстратном комплексе с чужеродными соединениями.

Предварительное или одновременное с антигенами введение в организм сульфгидрильных групп приводит к уменьшению связывания антигенов с сывороточным белком и снимает анафилактический гетеротрансфузионный шок. Напротив, при развившейся патологии иммунологического характера в организме, как правило, регистрируется недостаток сульфгидрильных групп. Так, при ревмокардите в клетках миокарда и фибриноидных отложениях, где выявляются аномальные гиалуропроpteины, отмечается уменьшение содержания SH-групп [Струков А. И., 1975]. Недостаток их в крови зарегистрирован в остром периоде нефротического синдрома [Ривкин А. М., 1972], в разгар кожных заболеваний типа экземы и нейродермита [Артемьев В. И., 1970; Bailey K. R., Sheffner A. L., 1967].

Убедительные данные, свидетельствующие об усилении иммунологической реакции на антигены зародыша и плода под влиянием SH-групп, введенных экзогенно, представлены Г. А. Ющенко (1974), показавшей, что в условиях производства сероводород и сернистый газ даже в пределах допустимых концентраций приводят к увеличению частоты бесплодия при отсутствии органических изменений в половом аппарате, а также к значительному увеличению частоты недонашивания в различных клинических формах.

При токсикозах отечно-нефротического ряда, характеризующихся, как показали наши данные, персистенцией полисахаридных антигенов, зарегистрировано уменьшение содержания сульфгидрильных групп в плаценте и в крови, сохраняющееся до 14-го дня после родов и сочетающееся с повышением содержания органических кислот [Бакшеев Н. С., Чендей В. М., 1973; Иванов И. П. и др., 1977]. Это изменение показателя регистрируется до появления клинических симптомов токсикоза [Николаев А. П., 1972].

При сравнении показателей содержания SH-групп в крови беременных в зависимости от выраженности иммунологической реакции и типа иммунологического ответа мы обнаружили [Собенин Н. Б., 1977], что наибольшей величины этот показатель достигает при усиленном ответе — 31,11 мкмоль/л, при анемии беременных он равен 16,67, близок к нормальному показатель при токсикозах отечно-нефротического ряда — 20,61 мкмоль/л, однако при нефропатии, начавшейся с отеков, этот показатель был наименьшим — 14,42. При неосложненной беременности содержание SH-групп равно в среднем 20,45 мкмоль/л.

В связи с этим акушеры стали применять для лечения токсикозов отечно-нефротического ряда введение донатора сульфгидрильных групп — унитиол [Михедко В. Н. и др., 1971; Николаев А. П., 1972]. Мы специально изучали влияние унитиола на показатели иммунологического статуса организма в эксперименте и клинике [Собенин Н. Б., 1977].

В серии экспериментов по воспроизведению сенсibilизации и анафилактического шока введением очищенной гиалуроновой кислоты одновременным введением в течение всей сенсibilизации унитиола (0,5 мл 5% раствора) удалось предотвратить анафилактический шок в большинстве наблюдений, а там, где он был зарегистрирован, судорожная стадия шока отсутствовала, отмечался лишь короткий период адинамии.

В клинических условиях препарат вводился тогда, когда была выражена персистенция антигенов — при анемии беременных, при токсикозах отечно-нефротического ряда, при дерматозах. Введение унитиола вызывало значительное усиление функции лимфоидной системы (табл. 51). Одновременно мы регистрировали после 5—7 инъекций препарата увеличение содержания в крови SH-группы до 19,158 мкмоль/л (против исходного показателя — 16,864 мкмоль), общего гемоглобина до

ТАБЛИЦА 51

Динамика КАИР под влиянием унитиола у беременных

Показатели	До лечения	Через 7 дней после лечения
РО	9,6±2,71	20,8±3,46
В том числе:		
активность ГЛ	10,8±2,06	19,3±3,82
ВКР лимфоцитов	-1,2±0,12	+1,5±0,50
АГ	7,6±0,28	7,7±0,35
В том числе:		
НбФ	2,1±0,40	1,6±0,46
фибриноген	4,3±0,32	5,1±0,89
тип риноцитограммы	1,2±0,15	1,0±0,00
КАИР	1,3	2,7

123 г/л (против 102 г/л) и незначительное увеличение количества эритроцитов — до $4,165 \cdot 10^6$ (против $3,788 \cdot 10^6$).

В то же время в большинстве наблюдений через 4—16 дней после завершения лечения развилась родовая деятельность. Очевидно, унитиол можно рекомендовать для лечения осложненных беременности, характеризующихся персистенцией антигенов, только после 35—36-й недели либо в случаях тяжелых и длительных токсикозов на более ранних сроках беременности, когда возникает вопрос о необходимости прерывания ее. Эффект усиления показателей реакции и появления родовой деятельности после лечения мы наблюдали при небольших дозах препарата — 5 мл 5% раствора вводили 1 раз в сутки внутримышечно в течение 3—7 дней.

Коферментами литических ферментов (лиаз) являются витамины группы В — В₁, В₂, В₆ [Глемжа А. А., 1973; Карпейский М. Я., Браунштейн А. Е., 1973]. Существует мнение [Кретович В. Л., 1974], что соли тяжелых металлов также создают каталитическую активность многих ферментов, участвующих в углеводном обмене. Наиболее эффективны при анемии беременных препараты, содержащие ионы меди, например, сульфат меди.

В то же время известно, что соли тяжелых металлов способны осуществлять окислительную деполимеризацию гиалуроновой кислоты без участия ферментов [Смирнова Л. Г., 1957]. Особенно отчетливо выявляется это свойство ионов металлов при сочетании их с аскорбиновой кислотой, которая сама деполимеризует гиалуроновую кислоту. При дефиците аскорбиновой кислоты в организме (при цинге) у животных полисахариды синтезируются в 2,5—6 раз быстрее, чем у здоровых животных [Стейси М., Баркер С., 1965]. Не случайно, в терапевтических клиниках при ревматических заболеваниях, когда отмечается повышение содержания кислых мукополисахаридов в пораженной ткани, весьма эффективным лечебным средством является применение аскорбиновой кислоты [Лукашук Л., 1970]. И, как показали исследования последних лет [Бондаревская Л. Ф. и др., 1970], сочетание тяжелых металлов с полисахаридами существенно влияет на репродуктивную функцию животных, даже при применении перед осеменением.

Сходным действием обладает мочевина, применением которой в эксперименте достигается подавление анафилактики [Бродер И., 1975]. Мочевина разрушает водородные связи и приводит к расщеплению мукополисахаридов на основные единицы [Кретович В. Л., 1974; Mathews M. B., 1967].

При патологии беременности отмечаются значительные колебания в содержании мочевины в крови [Кравцова Г. Б., 1966]. Введение раствора мочевины интраамниально через сутки приводит к прерыванию беременности без каких-либо осложнений [Anteby S. O. et al., 1974]. Производные мочевины повышают сократительную деятельность матки и тонус мат-

ки во время родов, не оказывая неблагоприятного влияния на плод [Менис Л. С., Цвелев Ю. В., 1973]. Мочевину рекомендуют применять для лечения токсикоза отечно-нефротического ряда, отмечая благоприятное влияние препарата [Маневич Л. Е., Терещенко О. К., 1971; Николаев А. П., 1972]. Мы не имеем собственного опыта применения мочевины, однако полагаем, что при лечении анемии беременных и дерматозов, характеризующихся малой величиной показателей иммунологической реакции, препарат может быть использован с целью усиления процессов деполимеризации полисахаридных антигенов.

В случае анемий беременных мы не рекомендуем ограничение приема с пищей хлористого натрия, поскольку присутствие последнего ускоряет процесс вымывания из тканей гиалуроновой кислоты [Стейси М., Баркер С., 1965] и активирует гиалуронидазу [Смирнова Л. Г., 1957]. Нецелесообразно также, на наш взгляд, ограничение соли в диете беременных, страдающих бессимптомной протеинурией во II триместре.

С точки зрения повышения активности ферментов, участвующих в деполимеризации полисахаридных антигенов, представляется целесообразным применение ультрафиолетового облучения, которое повышает проницаемость лизосомальных мембран, способствуя выходу ферментов в цитоплазму клетки [Учитель И. Я., 1975].

ИНАКТИВАЦИЯ ПРОДУКТОВ ЧАСТИЧНОЙ ДЕГРАДАЦИИ АНТИГЕНОВ

Необходимость обезвреживания продуктов неполной деградации антигенов, вступающих в соединение с сывороточным белком и адсорбирующихся в тканях, возникает при состоянии сенсibilизации и аллергии, которые проявляются в клинике токсикозами отечно-нефротического ряда и были выявлены у женщин, страдающих привычным недонашиванием.

Как известно, до 1956 г. основным средством в схеме лечения эклампсии по Строганову — Бровкину считалась сернокислая магнезия. В те же годы применялся для предотвращения эклампсии другой тиоловый препарат — гипосульфит натрия [Kabelik J., 1933], который, распадаясь в кислой среде, выделяет серу и сернистый ангидрид.

Наряду с мощным антисудорожным эффектом были выявлены недостатки воздействия сернокислой магнезии, побудившие заменить ее в схеме лечения токсикозов аминазином. Основным из них считается ослабляющее влияние на возбудимость и сократительную деятельность маточной мускулатуры, что было показано еще в 1938 г. [Михедко В. П.]. В связи с этим свойством сернокислая магнезия стала применяться даже при лечении угрозы недонашивания.

Известны и другие недостатки препарата, например, близость терапевтических и токсических доз, что при передозировке и потенцировании легко приводит к тяжелым осложнениям.

Лечебный эффект от применения сульфатов при лечении токсикозов и привычного недонашивания нередко связывают с нормализацией баланса магния или меди. В связи с этим в нашей лаборатории проведена следующая серия экспериментов.

У кроликов описанным выше методом воспроизводился анафилактический шок, в качестве антигена использовалась высокоочищенная гиалуроновая кислота. Одна группа кроликов одновременно с сенсibiliзирующими инъекциями антигена получила 25% раствор сульфата магния в количестве 0,5 мл, другая группа животных — 0,5 мл 9,4% раствора сульфата натрия, в котором содержание серы было эквивалентно таковому во вводимом первой группе животных растворе сернокислой магнeзии. Третьей группе кроликов вводился по 0,5 мл 20,8% раствор хлорида магния, в котором содержание магния было эквивалентно таковому в составе сернокислой магнeзии.

Характеристика анафилактического шока после разрешающей инъекции гиалуроновой кислоты существенно различалась по группам животных (табл. 52). При введении тиоловых препаратов отсутствовал судорожный период и весь шок выражался только периодом кратковременной адинамии. Наименьшая степень снижения температуры тела животного отмечена также при введении кроликам в период сенсibiliзации тиоловых препаратов. В этой же группе животных меньше были выражены изменения показателей ЭКГ и патоморфологические изменения в тканях. Аналогичные результаты от применения сернокислой магнeзии в экспериментах получали Г. М. Шполянский (1943) и М. А. Петров-Маслаков (1952). Таким образом, в комплексном неорганическом соединении основную роль для предупреждения патологии играет сера.

ТАБЛИЦА 52

Течение периодов анафилактического шока у кроликов при введении различных неорганических соединений

Характеристика шока	Контроль	Вводимые препараты		
		MgCl ₂	MgSO ₄	Na ₂ SO ₄
Общая продолжительность шока, (в мин.)	18,4±1,98	23,0±4,34	5±3,09	7,0±1,41
В том числе:				
адинамия перед судорогами	6,7±1,07	9,3±5,31	5,0±3,09	7,0±1,41
судорожный период	6,7±1,41	10,5±2,12	Нет	Нет
адинамия после судорог	5,0±2,04	3,2±1,07	Нет	Нет
Степень снижения температуры (°С)	0,7	1,0	0,5	0,5
Длительность периода низкой температуры, (в мин.)	2,5	3,7	1,0	1,0

Давно известно, что в терапии нарушений иммунологического характера эффективны препараты серы. Г. Кеммерер

(1936) обобщил большой опыт применения специалистами суспензии очищенной серы в масле, желатине и спирте для лечения аллергических состояний в клинике и для предотвращения анафилактического шока в эксперименте. Позже эти данные подтверждены и другими исследователями, изучавшими влияние неорганических сульфатов на гетеротрансфузионный и анафилактический шок.

Тиоловые соединения занимают важное место среди современных иммунодепрессивных средств [Станева-Стойчева Д., Петков В., 1975]. Иммунодепрессивными свойствами обладают полисахариды после введения в их состав сульфатных радикалов. Так, по данным Г. А. Королевой и др. (1969), содержащиеся в агаре сульфатированные полисахариды оказывают подавляющее влияние на размножение ряда вирусов, причем устранить угнетающее влияние сульфополисахаридов на процессы бляшкообразования изученных авторами вирусов не удастся. Как установлено [Ойвин И. А., 1961; Mathews M. B., 1967], неорганические сульфаты обладают способностью лишать полисахариды антигенных свойств. Не случайно, на наш взгляд, в последние годы появились работы, авторы которых рекомендуют с целью иммунодепрессии при аллотрансплантации применять сульфатированные полисахариды и, в частности, гепарин и хондроитинсульфаты [Соловьев Г. М. и др., 1973; Raby S., 1970]. Правда, авторы приписывают депрессивное действие всем гликопротеидам, однако, фактические данные о таких свойствах имеются только относительно сульфатированных полисахаридов.

Наибольшее число исследований касается гепарина, который представляет собой полисахарид из глюкуроновой кислоты и глюкозамина с относительной молекулярной массой 16 000 — 17 000. В его структуре — 11,5—13,5% серы, представляющей собой остатки серной кислоты и связанной с аминогруппами [Парк Д. В., 1973]. Хондроитинсульфаты, в которых сульфогруппа связана с гидроксильной группой, и другие гепариноиды (сульфатированный декстран) менее активны, с точки зрения иммунодепрессии, и более токсичны [Лакин К. М. и др., 1974].

С. А. Новицкая и др. (1973) показали, что применение гепарина *in vivo* вызывает уменьшение титра антител и *in vitro* подавляет реакцию бласттрансформации лимфоцитов, причем наибольшая активность препарата отмечается в случаях, когда гепарин вступает в реакцию через час после введения антигена, что свидетельствует, как мы полагаем, о его взаимодействии именно с продуктами частичной деградации антигенов, но не с факторами иммуногенеза. Авторы приводят данные литературы об удлинении срока жизни кожного трансплантата под влиянием гепарина и хондроитинсульфата.

Известно, что сернокислые соли и серосодержащие полимеры инактивируют комплемент [Резникова Л. С., 1967;

Кэбот Е. А., Мейер М. М., 1968]. Г. М. Соловьев и др. (1973) показали, что гепарин приводит к падению активности комплемента на 30% от исходного уровня, но при этом не воздействует отдельно на антигенные детерминанты и на гемолизины, он вмешивается в процесс построения комплекса между этими компонентами реакции. *In vitro* гепарин вызывает подавление взаимодействия лимфоцитов с клетками-мишенями [Брондз Б. Д., 1972]. Добавление сульфатов к сыворотке крови беременных увеличивает ее способность блокировать такое взаимодействие [Говалло В. И., 1979], в то время как воздействие нейраминидазы снижает блокирующую активность сыворотки.

Эти свойства гепарина и других сульфатов связаны с адсорбцией их на поверхности клеток, в результате чего меняется проницаемость клеточных мембран. Сульфатированные полисахариды более прочно связываются в тканях, в то время как гиалуроновая кислота легко экстрагируется из них [Mathews M. V., 1967]. С этим свойством связано повышение стойкости эритроцитов в сосудистом русле под влиянием гепарина [Гительзон И. И., Терсков И. А., 1961]. Подавляющее большинство SO_4 -групп гепарина в тканях образуют комплекс с коллоидами, и при больших дозах введенного гепарина пролиферация тканей подавляется [Конышев В. А., 1976]. В связи с этим при хронических воспалительных процессах, когда регистрируется скопление круглоклеточных элементов вокруг сосудов, применение неорганических сульфатов оказывается эффективным [Логонова Н. Е., 1974].

Серноокислая магnezия в последние годы стала применяться для консервации органов, используемых в дальнейшем для аллотрансплантации, что удлиняет время жизни трансплантата. Обычно это связывают с ингибцией обмена [Theodorides T. H., 1970], однако нельзя исключить, что эффект связан с сульфатацией полисахаридных антигенов.

За счет большой насыщенности сульфогруппами гепарин конкурирует с другими полисахаридами в углеводно-белковых комплексах, образуя с последними прочную связь и вызывая их преципитацию [Сааков Б. А. и др., 1969; Новицкая С. А. и др., 1973; Лакин К. М. и др., 1974]. Действие гиалуронидазы, РНКазы, ДНКазы, карбогидразы, лизоцима и других ферментов при введении сульфатов тормозится [Смирнова Л. Г., 1957].

В инактивации полисахаридных антигенов путем сульфатирования принимает определенное участие лимфоидная система. Так, установлена зависимость между лимфопозом и интенсивностью включения радиоактивного сульфата в эпителиальных клетках тимуса, данные литературы по этому поводу приводят И. Е. Ковалев и П. В. Сергеев (1974). По мнению М. Ф. Харченко и др. (1970), А. М. Ульянова и Л. А. Ляпи-

ной (1977), сульфатированные мукополисахариды синтезируются в лимфоцитах.

В процессах оплодотворения, имплантации и развития беременности роль неорганических тиоловых соединений показана И. И. Соколовской и сотр. (1973). Авторами установлено, что содержимое маточной трубы отличается значительно большим количеством серосодержащих аминокислот в сравнении с кровью. Большое количество муцина, обволакивающего зиготу, включает в себя почти всю меченую серу, вводимую в организм. Судзуки и Стромингер (1959 — цит. по М. Стейси и С. Баркер, 1965) выделили из яйцевода курицы фермент, катализирующий перенос сульфогруппы на сульфатированные полисахариды. Очевидно, таким путем нейтрализуется действие части полисахаридных антигенов оплодотворенной яйцеклетки, что способствует ее дальнейшему развитию и предохраняет ее от губительного действия ферментов литической группы. Если в ближайшие часы после искусственного осеменения внутриматочно вводятся тиоловые соединения, результативность осеменения повышается на 15—30% и снижается эмбриональная смертность [Середин В. А., 1978].

Во время беременности дефицит серы отмечен при патологии, характеризующейся персистенцией антигенов [Мухаметшина Р. А., Нефедов В. П., 1972].

При неосложненной беременности накопление сульфатированных мукополисахаридов в плаценте и на клетках трофобласта ранних стадий развития [Субботин М. Я. и др., 1971] является свидетельством участия сульфатов в обезвреживании антигенов плода. С уменьшением их к концу беременности, возможно, в какой-то мере связано начало родовой деятельности.

Мы полагаем, что основной лечебный эффект от применения сульфатов, в частности сернистой магнезии, может быть связан с обсуждаемым свойством обезвреживать полисахариды, лишая их антигенной активности. Очевидно, образуемые внеклеточно сульфаты полисахаридов не подвергаются дальнейшему катаболизму и расщеплению до простых углеводов, поступление которых во внутриклеточное пространство уменьшается. Соответственно уменьшается транспорт натрия через клеточные мембраны, тем самым предотвращается контрактура мышечных клеток. Такой механизм, на наш взгляд, лежит в основе ослабления сокращений маточной мускулатуры во время родов при приеме сернистого магния, а также при лечении этим препаратом угрозы недонашивания. Возможно, что противосудорожный эффект и гипотензивное действие при токсикозах также связаны с этим процессом; уменьшение транспорта натрия в цитоплазму мышечных волокон сосудистой системы и скелетной мускулатуры дает благоприятный эффект. Этот механизм представляется наиболее вероятным, так как в литературе есть указания на увеличение концентрации натрия

в тканях при дефиците магнeзии [Günter Th., Hirsch W., 1972].

Мы не имеем опыта лечения патологии беременности гепарином, однако данные литературы свидетельствуют об его эффективности при токсикозах отечно-нефротического ряда, преждевременной отслойке плаценты и пр. [Скипетров В. П., 1977; Brehm R., Janisch H., 1972]. Отдельные неудачи в лечении токсикозов при применении гепарина [Howie P. W. et al., 1975] могут быть связаны, как мы полагаем, с существованием различных вариантов нефропатии, характеризующихся значительной разницей в показателях иммунограммы.

Наши данные о влиянии сернокислой магнeзии на иммунологический статус беременных свидетельствуют о том, что под воздействием этого медикамента существенно уменьшаются показатели реакции организма (табл. 53). Значительно уменьшается под влиянием сульфата магния содержание эозинофилов в носовом секрете, что может свидетельствовать об уменьшении поражения тканей комплексами антиген — антитело. Кроме того, было установлено, что в результате лечения достоверно уменьшается содержание КМПС в сыворотке крови и в элюатах с эритроцитов. Уменьшение количества гиалуроновой кислоты в крови после лечения отмечали В. П. Сметник и М. М. Ганич (1971). Изменения в содержании фибриногена, по нашим данным, несущественны.

ТАБЛИЦА 53

Динамика КАИР под влиянием инъекций сернокислой магнeзии у беременных

Показатели	До лечения	После лечения	
		через 1–2 нед	через 3 нед
РО	22,1±2,03	15,1±2,92	9,5±2,34
В том числе:			
активность ГЛ	19,8±2,32	13,2±3,46	9,2±3,54
ВКР лимфоцитов	+2,3±0,26	+1,9±0,43	+0,3±0,15
АГ	8,5±0,38	7,8±0,41	9,0±0,85
В том числе:			
НбФ	2,2±0,34	2,0±0,46	3,1±0,86
фибриноген	4,5±0,19	4,5±0,33	4,9±0,39
тип риноцитограммы	1,8±0,42	1,3±0,40	1±0,00
КАИР	2,6	1,9	1,1

Мы применили сернокислую магнeзию вне беременности у 26 женщин, страдающих привычным недонашиванием. Курс лечения составлял 15 дней, 25% раствор вводился внутримышечно через день по 5 мл. Результаты дальнейшего наблюдения и обследования (80 иммунограмм) позволяют сделать вывод о

том, что наиболее существенные изменения, происходящие под влиянием лечения, связаны с уменьшением концентрации полисахаридных антигенов во внутренней среде (табл. 54). Интерес представляют данные об исходах беременности в этой группе после лечения: 3 беременности наступили через 2—3 мес после лечения, все они закончились спонтанными абортами. Из 12 беременностей, наступивших через 7 и более мес, 9 закончились родами в срок и 3 женщины до обычного срока не доносили (13,1%). Очевидно, в случаях недонашивания сыграла роль неадекватность реакции, так как величина КАИР в течение первого года после лечения превышает нормальный показатель (1,5).

ТАБЛИЦА 54

Динамика КАИР под влиянием инъекций сернокислой магнeзии вне беременности у женщин, страдающих привычным недонашиванием

Показатели	До лечения	Время после окончания лечения		
		1—2 мес	3—7 мес	12 мес
РО	11,9±1,17	11,6±2,36	11,3±1,92	10,2±1,84
В том числе:				
активность ГЛ	12,5±1,26	10,4±2,17	10,2±1,89	10,7±2,01
ВКР лимфоцитов	-0,6±0,27	+1,2±0,32	+1,1±0,17	-0,5±0,07
АГ	7,4±0,36	6,2±0,41	6,5±0,33	6,0±0,37
В том числе:				
НьФ	2,7±0,28	1,9±0,43	2,1±0,4	2,1±0,48
фибриноген	3,1±0,25	2,8±0,16	3,0±0,19	2,9±0,32
тип риноцитограммы	1,6±0,39	1,5±0,40	1,4±0,37	1,0±0,10
КАИР	1,6	1,9	1,7	1,7

Таким образом, одним из основных средств инактивации антигенов, продуктов частичной их деградации и конъюгатов с белком следует считать соединения, содержащие сульфогруппы.

Из большого комплекса средств лечения токсикозов отечно-нефротического ряда, принятых в современной акушерской клинике, лишь немногие изучены с точки зрения влияния на иммунологические процессы. Однако известно, что некоторые из них обладают свойствами изменять состояние продуктов деградации полисахаридных антигенов, конъюгированных с белком. Так, в целях борьбы с ацидозом широко применяется сода. Вместе с тем установлено [Смирнова Л. Г., 1957], что соли гиалуроновой кислоты с аминок группами различных белков при кислой реакции выпадают в осадок, при нейтральной или щелочной реакции среды диссоциируют, и введение щелочных растворов способствует уменьшению количества повреждающих ткани углеводно-белковых комплексов во внутренней среде.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС РЕБЕНКА В МОМЕНТ РОЖДЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ

Разработанный нами метод оценки иммунологического состояния материнского организма может быть использован при изучении состояния новорожденного и роли иммунологических компонентов в патогенезе некоторых отклонений от нормального развития в постнатальном периоде.

Нахождение ксеногенного белка в тканях плода при неосложненной беременности — явление крайне редкое, в то время как чужеродные полисахариды поступают в его внутреннюю среду постоянно. В связи с этим очень рано начинает формироваться и достигает высокой степени зрелости к концу антенатального периода та функциональная часть системы иммуногенеза, которая участвует в нейтрализации полисахаридных антигенов. Более того, очевидно, такого интенсивного воздействия чужеродных полисахаридов организм человека не испытывает в течение всей последующей жизни. И очень возможно, что от того, насколько совершенно под воздействием антигенов прошло формирование и становление механизмов реакции на чужеродные полисахариды в антенатальном периоде, зависит в дальнейшем способность организма отвечать на подобные воздействия — полисахаридные микробные антигены, пищевые полисахариды и пр.

Значение стимулирующих специфических воздействий для характера течения морфообразовательных процессов и созревания функциональных возможностей систем плода подтверждают многочисленные данные.

К числу внешних воздействий, существенно влияющих на процессы органогенеза, относятся не только повреждающие факторы, но и те условия развития зародыша и плода, которые определяют темпы роста и интенсивность метаболизма в каждой развивающейся системе.

К моменту рождения высоко развиты те системы, которые функционировали во внутриутробном периоде, функционально незрелы лишь те органы и системы, которые в антенатальном периоде завершили только формообразовательные процессы. В связи с этим можно выделить два основных типа состояния функциональной зрелости систем плода, развивающегося при неосложненной беременности у здоровой матери.

Первый тип развития характерен для тех систем, которые во внутриутробном периоде завершают морфоструктурную организацию, но не испытывают функциональных нагрузок (кора головного мозга, почки, пищеварительный аппарат и др.).

Системы этого типа у всех доношенных новорожденных, родившихся от здоровых матерей, находятся практически в одинаковом состоянии, и в первые дни различий в их функции у детей выявить не удастся.

По второму типу происходит развитие систем плода, с большой нагрузкой функционирующих с самых ранних стадий антенатального периода. Это касается прежде всего систем, участвующих в обмене веществ и дыхании. К моменту рождения показатели функциональной зрелости таких систем близки по значению к показателям взрослого человека.

Наиболее наглядно иллюстрирует сказанное состояние сердца новорожденного, которое легко справляется со значительными и быстрыми изменениями гемодинамики при рождении. По мнению Г. П. Поляковой (1974), при ряде патологических условий сердце новорожденного способно работать гораздо дольше без признаков декомпенсации, чем сердце взрослого человека. Наиболее интенсивный период развития сердца завершается к 50—60-му дню антенатального периода [Gellen J. G., 1976].

Другой общеизвестный пример развития систем этого типа — раннее функциональное созревание печени плода, где к концу 2-го месяца внутриутробной жизни регистрируются интенсивный метаболизм и возможность осуществления синтеза таких сложных соединений, как альбумин, липопротеины, трансферрин и др. [Василейский С. С., 1966].

В физиологических условиях — при неосложненном течении беременности у здоровой женщины — состояние систем второго типа также существенно не различается к моменту рождения. Это обеспечивается нормальным функционированием плаценты, создающей условия для питания, дыхания, детоксикации и пр.

В патологических условиях именно эти системы испытывают наибольшие нагрузки, при которых нарушается не только течение формообразовательных процессов, но и становление функции и формирование межсистемных взаимосвязей. При этом некоторые исследователи [Орехов К. В., 1976] полагают, что влияние неблагоприятных факторов во время беременности может лишь задерживать и удлинять течение процессов, возможность ускорения их обычно исключается.

Вместе с тем при глубоком изучении развития организма в антенатальном периоде отчетливо выявляется влияние степени воздействия любого неблагоприятного фактора. На примере этапов структурной дифференциации щитовидной железы плодов показано [Сакаева Т. А., 1979], что при кратковременном действии повреждающего агента происходят ускорение на 2—3 нед темпов структурных преобразований органа и активация его функции, при длительном действии агента — задержка в структурной дифференциации на 6—12 нед и снижение функциональной активности.

Система иммуногенеза плода не только достигает к моменту рождения высокой степени зрелости, но даже при полном здоровье матери может иметь отклонения от нормального состояния.

Для этой системы в антенатальном периоде создаются совершенно особые условия развития. На многочисленных экспериментальных данных доказано, что с самых ранних стадий эмбриогенеза проникающие от матери клеточные и неклеточные антигены элиминируются иммунологическим аппаратом плода [Mikulski St., 1972]. В экспериментах процесс созревания иммунологической системы плода удается ускорить или замедлить [Студеникин М. Я., Михайлова З. М., 1974]. Поэтому считается, что становление иммунологической реактивности есть не столько функция возраста плода, сколько результат стимулирующего эфота процесс воздействия.

При каждой беременности выражена несовместимость матери и плода по полисахаридным антигенам, но, поскольку степень несовместимости по тканевым и дополнительным групповым и типовым антигенам в каждом случае индивидуальна, время завершения формирования лимфоидных структур основных органов иммуногенеза даже в физиологических условиях подвержено значительным индивидуальным колебаниям [Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976].

За период постоянного контакта с материнскими полисахаридными антигенами лимфоидная система плода достигает высокого уровня развития. Ряд исследователей полагают, что плод способен отвечать на антигены матери реакциями, сходными с трансплантационным иммунитетом взрослых. Эти выводы основаны на сведениях об отторжении трансплантатов эмбрионами овцы, об ограниченных и определенных периодах для возможности формирования толерантности, а также о сходстве некоторых состояний плода с реакциями типа «трансплантат против хозяина» [Nathan P. et al., 1960; Бернет Ф., 1971; Edwards R. G., 1972, и др.].

При этом, как считают А. А. Сохин и др. (1969), в определении степени развития и функциональной активности системы иммуногенеза плода решающее значение имеет доза антигенов, поступающих от матери. И если в физиологических условиях к моменту рождения организм плода способен адекватно реагировать на полисахаридные антигены матери, то при увеличении дозы поступающих антигенов могут возникнуть условия для формирования всех типов нарушения иммунологических процессов, как и у взрослых.

Усиление иммунологического ответа — иммунитет — в экспериментах удается получать различными путями. При трансплцентарном введении небольших доз неклеточных антигенов полисахаридной природы отмечены изменение клеточной популяции, реагирующей на этот антиген, стимуляция роста селезенки, усиление синтеза комплемента и пропердина и других

медиаторов иммунологической реакции [Михайлова З. М. и др., 1976]. Контакт с трансплантационными антигенами в антенатальном периоде приводит к ускоренному отторжению трансплантата у потомства тех самок, которым во время беременности пересаживалась ткань от этого донора [Аронов Н. Е., 1973].

О возможности формирования у новорожденного другого типа нарушений — иммунологического паралича (толерантности) — свидетельствуют общеизвестные эксперименты М. Гашека, П. Медавара и мн. др.

В клинике известны наблюдения, называемые «синдромом иммунологического безмолвия» [Либов А. Л., 1964], которые характеризуются параличом иммуногенеза и проявляются после прививок отсутствием иммунологического ответа и смертью детей.

И. А. Аршавским было показано (1967), что в антенатальном периоде не осуществляется классический анафилактический шок при сенсibilизации белковым антигеном, вместе с тем после рождения значительно раньше, чем анафилактический шок, удается воспроизвести феномен Шварцмана. Ряд исследователей [Калюжин Г. А., 1974; Михайлова З. М. и др., 1976] на основании данных о высоком содержании в крови новорожденных гистамина и пропердина полагают, что в определенных условиях иммунологический статус ребенка соответствует состоянию аллергии.

Некоторые факты позволяют предполагать возможность развития «ультрапарадоксального» типа иммунологического ответа — аллергии — с преобладанием геморрагического компонента в местных изменениях тканей, которые нередко регистрируются при аутопсии плодов и новорожденных. Так, J. Scott с соавт. (1974) в конце беременности у крольчихи пересаживали под кожу плода «ножку сальника» от матери. Через 48 ч меченные хромом эритроциты матери выявлялись в тканях плода. Основными морфологическими проявлениями у плода после операции через длительный срок были кровоизлияния различной интенсивности во всех органах.

Известны случаи своеобразной идиопатической легочной геморрагии новорожденных, заканчивающейся летально [Sultana Z. et. al., 1975], а также случаи внезапной смерти детей раннего возраста при явлениях аллергического отека с кровоизлияниями, протекающей по типу анафилактического шока и наступающей при гиперплазии тимико-лимфоидной системы, развившейся под влиянием антигенного воздействия во внутриутробном периоде [Брызгунов И. П., 1969].

Таким образом, в конце беременности у плода и новорожденного возможно формирование всех 3 основных типов отклонений от нормального иммунологического ответа.

Для того чтобы найти информативный диагностический и прогностический тест для оценки состояния ребенка в момент

рождения, мы использовали тот же принцип определения иммунологического статуса новорожденного, что и при оценке состояния женщины. С этой целью были применены примерно те же лабораторные методы с той лишь разницей, что показатели определялись в крови из сосудов пуповины. Обследовав 137 новорожденных, провели корреляционный анализ между отдельными показателями, определяемыми в крови артерии и вены пуповины, а также определили взаимозависимость всех показателей между собой. В результате анализа была разработана иммунограмма, которая пригодна для изучения иммунологического статуса новорожденного либо в предлагаемом варианте, либо с включением других сходных методик исследования и в сокращенном варианте (коэффициент адекватности иммунологической реакции) рекомендуется для использования в широкой клинической практике для прогноза различных отклонений от нормального развития и некоторых заболеваний.

За новорожденными устанавливалось клиническое наблюдение в течение всего периода пребывания в стационаре, а также проводилось неоднократное клиническое обследование в течение первого месяца жизни. 62 ребенка были дополнительно обследованы и в более поздние сроки — через 2—6 мес.

У значительной части детей были отмечены нарушения течения периода новорожденности и так называемые пограничные с патологией состояния. 38 детей каких-либо отклонений в развитии не имели и составили контрольную группу. Очевидно, состояние иммуногенеза новорожденных этой группы характеризует адекватную реакцию на антигенное воздействие со стороны материнского организма и может быть расценено как нормальный иммунологический ответ.

НЕОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ

Исследование пуповинной крови отличается от соответствующих исследований периферической крови взрослого возможностью раздельного определения любых показателей в крови артерии и вены пуповины. Такой метод забора крови позволяет определить, в какой мере изменяются показатели после циркуляции крови как в сосудистом русле ребенка, так и в плаценте. С помощью раздельного забора крови из сосудов пуповины установлена существенная разница в содержании гликопротеидов [Бурмакин В. В., 1965], лимфоцитов [Гребенников Е. П., 1971] и др.

Наши данные свидетельствуют о том, что между отдельными показателями пуповинной крови выявляется достоверная корреляционная зависимость, различия в показателях крови из разных сосудов также существенны и закономерны.

Наибольшие различия отмечены в показателях содержания НbА и КМПС сыворотки крови из сосудов пуповины. Так, в

группе здоровых детей содержание HbA в общем показателе содержания гемоглобина в крови из вены пуповины, как правило, выше ($37,3 \pm 0,79\%$), чем в артерии ($32,8 \pm 1,11\%$), что соответствует данным литературы. Положительная венозно-артериальная разница в содержании HbA (ВАР HbA) является, вероятно, отражением поступления эритроцитов матери в кровотоки ребенка. Подтверждением материнского происхождения определенной части эритроцитов, содержащих HbA, является сильная обратная корреляционная зависимость между количеством HbA в артерии пуповины и титром антиэритроцитарных антител α и β в сыворотке крови новорожденного ($r = -0,97 \pm 0,04$).

Среди продуктов распада материнских клеток во внутренней среде плода определенную часть, как известно, составляют КМПС, которые играют роль неклочных антигенов. Мы обнаружили существенное различие уровня сывороточных КМПС в крови из сосудов пуповины: $4,6 \pm 0,39$ усл. ед. в артерии и $3,5 \pm 0,15$ усл. ед. в вене пуповины. Сходное, но менее отчетливое увеличение количества КМПС обнаружено в элюатах с поверхности эритроцитов в артерии пуповины ($7,9 \pm 0,06$ против $6,8 \pm 0,06$ усл. ед.). Количество свободно циркулирующих в сыворотке и адсорбированных на эритроцитах КМПС в артерии пуповины возрастает с увеличением ВАР HbA ($r = +0,95 \pm 0,05$ и $r = +0,98 \pm 0,02$). Таким образом, у здорового новорожденного увеличение распада материнских клеток сочетается с повышением содержания КМПС на эритроцитах и в сыворотке крови, оттекающей к плаценте.

Большое поступление материнских клеток в русло крови плода дает иммунизирующий эффект: выявлена сильная прямая корреляционная зависимость между ВАР HbA и количеством лимфоцитов в крови пуповины ($r = +0,93 \pm 0,08$), а также между ВАР HbA и активностью ГЛ в сыворотке крови пуповины ($r = +0,97 \pm 0,03$).

Судьба неклочных антигенов в организме плода прослеживается по следующим данным. Так, чем больше количество несвязанных КМПС в вене пуповины, тем большее их количество выявляется на эритроцитах в крови артерии пуповины ($r = +0,88 \pm 0,13$). Кроме того, часть КМПС в сыворотке крови, очевидно, поглощается лимфоидными клетками: между этими показателями в крови обоих сосудов пуповины выявляется сильная обратная зависимость ($r = -0,97 \pm 0,10$ и $r = -0,96 \pm 0,06$).

Таким образом, сывороточные КМПС плода включают в себя продукты распада клеток материнского происхождения и могут расцениваться как неклочные антигены. В физиологических условиях их количество увеличивается при большом распаде материнских эритроцитов, содержащих HbA, и при высокой активности сывороточной ГЛ. В свою очередь, количество несвязанных КМПС в сыворотке крови зависит от числа

лимфоцитов в крови, поглощающих эти субстанции. Избыточное количество КМПС в сыворотке крови сопровождается повышенной их адсорбцией на поверхности плодовых эритроцитов.

Между двумя показателями, отражающими степень связывания антигенов в крови — количество КМПС в элюатах с эритроцитов и титр α - и β -антител, — выявляется прямая сильная зависимость: $r = +0,86 \pm 0,18$. В то же время высокий титр антител в сосудах пуповины сочетается с минимальными количествами лимфоцитов в крови ($r = -0,78 \pm 0,22$), что подтверждает положение о повышении связывания антигенов при недостаточности основных факторов реакции.

Для определения иммунологического статуса новорожденного в клинических условиях мы ограничились показателями, полученными в пробах крови из вены пуповины, так как они коррелируют с соответствующими величинами, полученными при анализе крови из артерии. Кроме того, забор крови из вены пуповины технически более прост, и поэтому метод может быть рекомендован в практику. Только один показатель, имеющий большое значение для определения иммунологического состояния ребенка в момент рождения, определяется в пробах крови, взятых из двух сосудов, — ВАР НбА.

Учитывая, что определение показателей из пуповинной крови не может выполняться в плановом порядке в обычные часы работы лабораторий, мы оценили возможность определять адекватность иммунологической реакции по коэффициенту (КАИР), для вычисления которого можно ограничиться двумя показателями: количеством лимфоцитов в 1 мм^3 крови и количеством КМПС в сыворотке крови из вены пуповины. Как показал анализ (табл. 55), число лимфоцитов превышает коли-

ТАБЛИЦА 55

Иммунограмма и КАИР здоровых доношенных новорожденных

Показатели	Средняя величина $M \pm m$
Реакция организма: число лимфоцитов в 1 мм^3 крови, тыс. активность сывороточной ГЛ, ед.	$5,2 \pm 0,14$ $11,9 \pm 0,91$
Несвязанные антигены: венозно-артериальная разница в содержании НбА (в %) — ВАР НбА КМПС сыворотки крови, усл. ед.	$+4,5 \pm 0,56$ $3,4 \pm 0,12$
Связывание антигенов в крови: средний геометрический титр антител α и β КМПС в элюатах с эритроцитов, усл. ед.	$2,0 \pm 0,19$ $6,8 \pm 0,70$
<u>Число лимфоцитов в 1 мм^3 крови</u> КМПС сыворотки крови (КАИР)	$1,5 \pm 0,05$

чество КМПС (в условных величинах) в группе здоровых доношенных новорожденных в 1,5 раза, в 95,5% случаев ($M \pm 2\delta$) эта величина колеблется в пределах от 1,1 до 1,9. Поскольку никаких клинических признаков нарушений в состоянии новорожденных этой группы не отмечено и величина КАИР оставалась постоянной вне зависимости от абсолютных значений показателей в каждом наблюдении, мы считали величину КАИР, равную 1,5, признаком адекватности иммунологической реакции, и дальнейшее изложение свидетельствует об информативности этого теста.

Следует учитывать еще одну возможность оценить количество неклоточных антигенов матери в крови плода в клинических условиях: определение уровня сахара по методу Хагедорна — Йенсена позволяет измерить содержание не только глюкозы, но и редуцирующих веществ типа уроновых кислот. Кроме того, количество глюкозы в крови может отражать содержание продуктов деградации полисахаридных антигенов, так как она является «строительным блоком» не только полисахаридов, не связанных с белком, но и гликопротеидов [Ленинджер А., 1976]. В наших наблюдениях в среднем по всей группе обследованных (137) количество КМПС в сыворотке крови ($0,331 \pm 0,012$) и количество сахара, определяемого по методу Хагедорна — Йенсена ($68,7 \pm 3,0$ мг%), коррелировали достоверно ($r = +0,70 \pm 0,06$). Естественно, при использовании этого показателя для вычисления КАИР величина последнего будет иной.

Представленные данные (см. табл. 55) характеризуют в среднем показатели всей группы здоровых доношенных новорожденных (38). Вместе с тем в зависимости от особенностей состояния ребенка в момент рождения и от характера течения беременности некоторые показатели иммунограммы здоровых новорожденных могут варьировать.

По данным литературы, функциональное состояние ряда систем ребенка различается в зависимости от массы тела при рождении. Если в постнатальном периоде масса тела организма связана в основном с генотипическими его особенностями, то в антенатальном периоде масса тела довольно широко варьирует и зависит в большей степени от влияний материнского организма [Мина М. В., Клевезаль Г. А., 1976]. Наибольшее число исследований касается выявления особенностей состояния доношенных новорожденных при гипотрофии. Замечено, что доношенные новорожденные при гипотрофии предрасположены к иным видам нарушений, чем недоношенные дети. По данным В. Ногн и Е. Кӧhler (1972), для доношенных с малой массой тела основными видами патологических состояний являются внутриутробная асфиксия, пневмония, метаболические нарушения, гипогликемия, в то время как у истинно недоношенных чаще встречаются синдром расстройства дыхания и гипербилирубинемия.

Увеличение массы тела доношенных плодов, по мнению многих акушеров, заслуживает внимания главным образом в связи с тем, что роды крупным плодом характеризуются большой частотой акушерской патологии, асфиксии новорожденных и связанной с ней высокой перинатальной смертностью.

Причины рождения крупных плодов до конца неясны. Однако в последние годы появились данные о том, что макросомия новорожденного, так же как и гипотрофия, является признаком неполноценного развития.

Наши данные говорят о том, что увеличение массы тела новорожденного сочетается с некоторыми изменениями в иммунологическом статусе (табл. 56).

ТАБЛИЦА 56

Различия в показателях иммунограммы в зависимости от массы тела здоровых новорожденных

Показатели	Масса тела при рождении в граммах		
	менее 3500	3500—3999	4000 и более
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	4,6±0,28	5,6±0,31	5,7±0,42
ВАР НбА	+3,8±0,48	+3,8±0,59	+8,8±1,74
КМПС в элюатах с эритроцитов	6,5±0,42	6,6±0,53	8,5±0,86
КАИР	1,3±0,09	1,5±0,08	1,7±0,11

Из общего числа здоровых новорожденных (38) 4 ребенка родились с массой тела 4000 г и более, 17 — от 3500 до 3999 г и 17 — до 3500 г. Наиболее заметно отличались некоторые показатели иммунограммы у крупных детей: максимальную величину имели показатель, отражающий поступление крови матери в сосудистое русло плода (ВАР НбА), и содержание КМПС в элюатах с эритроцитов. По мере увеличения массы тела новорожденного отмечалось увеличение числа лимфоцитов в пуповинной крови. Увеличивался с массой тела ребенка и показатель КАИР. Другие показатели иммунограммы в таблице не представлены, так как различия их не были достоверными.

Выявлены также отличия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от состояния в момент рождения, оцениваемого по шкале Апгар. В наших наблюдениях (38) оценка менее 7 баллов не встретилась, однако даже при оценке в 7—8 баллов ряд показателей достоверно отличался от таковых в группе новорожденных, имевших оценку в 9—10 баллов (табл. 57).

Различия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от оценки по шкале Апгар в момент рождения

Показатели	Оценка по Апгар в баллах	
	7-8	9-10
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	5,0±0,11	5,5±0,17
ВАР НбА	+5,1±0,62	+3,4±0,38
КМПС сыворотки крови	3,6±0,13	3,1±0,18
КМПС в элюатах с эритроцитов	7,0±0,48	6,3±0,52
КАИР	1,4±0,08	1,8±0,10

Основные особенности иммунограммы новорожденных, состояние которых оценено в 7—8 баллов, характеризуются увеличением содержания КМПС в сыворотке пуповинной крови и на поверхности эритроцитов (в сумме эта величина равна $10,6 \pm 0,36$ против $9,4 \pm 0,38$, различие достоверно при $p < 0,05$) в сочетании с меньшим количеством лимфоцитов в крови. Соответственно в этой группе детей меньшую величину имел КАИР. Кроме того, при оценке по шкале Апгар в 7—8 баллов достоверно большей была ВАР НбА.

Как известно, асфиксия плода и новорожденного — одна из важнейших причин перинатальной смертности и не всегда имеет видимую клиническую причину возникновения.

По мнению большинства исследователей, в основе нарушений, приводящих к гибели при гипоксии, лежат изменения кровообращения в плаценте [Бодяжина В. И., 1966; Гармашева Н. Л., 1967] и изменения активности ряда ферментных систем хориона [Савельева Г. М. и др., 1974].

Несомненно, в части случаев первичным звеном остро развивающейся гипоксии плода может явиться кислородная недостаточность, связанная с нарушением кровообращения в плаценте (при преждевременной ее отслойке) и в пуповине (истинный узел, выпадение). Даже кратковременная гипоксия тканей ведет к резкому увеличению распада макромолекул и повышению анаэробного гликолиза с накоплением молочной и пировиноградной кислот [Маркин Л. Б., 1976]. Резкий метаболический ацидоз приводит к нарушению баланса электролитов, снижению сосудистого тонуса и отеку тканей с нарушением функции жизненно важных органов [Полякова Г. П., 1974; Савельева Г. М. и др., 1974]. Такое представление о механизме развития нарушений при остром дефиците кислорода общепризнанно, клинические причины этих нарушений всегда очевидны. Менее изучен механизм возникновения хронической

гипоксии, фактические данные по этому вопросу и их трактовка нередко противоречивы.

В экспериментах показано [Astrup P. et al., 1975], что постоянный недостаток кислорода в атмосферном воздухе у беременных животных вызывает асфиксию и гибель плодов. Ведущая роль при хроническом дефиците кислорода отводится дегенеративным изменениям капилляров плаценты и сосудистого русла плода. Проницаемость плаценты при хронической гипоксии значительно повышена (Калугина М. А., 1965).

В клинических условиях основной причиной хронического кислородного голодания плода считаются общие заболевания матери и патология беременности типа токсикозов отечно-нефротического ряда и анемии беременных. Несмотря на компенсаторно-приспособительные реакции со стороны плода, выражающиеся в увеличении содержания в крови гемоглобина и эритроцитов и обеспечивающие необходимый уровень тканевого дыхания, при длительной гипоксии также выявляются нарушения в состоянии жизненно важных органов.

Результаты глубокого биохимического изучения гипоксии плода в последние годы говорят о том, что ведущим звеном в развитии нарушений при хронической гипоксии, как и при острой, является выраженный метаболический ацидоз, который выявляется даже в случаях длительной гипоксии, не сочетающейся с дегенеративными изменениями в плаценте, например, при слабости родовой деятельности [Миняева Ю. М., 1976]. Кроме того, эти результаты последних лет позволяют понять механизм возникновения гипоксии плода в тех случаях, когда нет видимой клинической причины для ее возникновения.

Так, по данным Л. С. Персианинова с соавт. (1971), метаболизм плода характеризуется значительным накоплением кислых продуктов, и ацидоз для него представляет не патологическое явление, а своеобразие физиологических условий развития. В отличие от материнского организма, где во время родов формируется компенсированный ацидоз, у плода отмечается сдвиг рН в кислую сторону. Наиболее существенной особенностью в характеристике ацидоза плода и новорожденного является то, что он не связан с накоплением молочной и пировиноградной кислот [Савельева Г. М., 1971]. Очевидно, его возникновение зависит от увеличения содержания в крови других кислых продуктов деградации углеводов, и полисахариды материнского происхождения, вероятно, играют при этом не последнюю роль. Не случайно, на наш взгляд, после прекращения связи с матерью рН крови стабилизируется в ближайшие часы после рождения.

В случаях гипоксии ацидоз сочетается с повышением содержания в крови глюкозы — одного из компонентов полисахаридов. С другой стороны, при гипергликемии плода, связанной с влиянием некоторых внешних факторов, частота асфиксии возрастает [Орехов К. В., 1979].

С этих позиций объяснимо возникновение гипоксии плода и новорожденного при малых изменениях в плаценте, а также при различных нарушениях течения беременности, сопровождающихся изменениями метаболизма КМПС. Возможно, что при отсутствии клинических причин возникновение ацидоза и гипоксии связано со степенью иммунологической несовместимости матери и плода. В таких случаях ацидоз за счет избыточного содержания продуктов деградации полисахаридных антигенов может явиться первичным звеном в механизме возникновения гипоксии. Наши данные подтверждают такое предположение.

Различные по характеру неблагоприятные воздействия на материнский организм вызывают одинаковые или сходные нарушения развития плода [Бодяжина В. И., 1961; Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А., 1973], связанные главным образом со сроком беременности, при котором происходит воздействие неблагоприятного фактора. Кроме того, установлено, что влияние неблагоприятных факторов отражается на антенатальном развитии опосредованно, вызывая прежде изменение в состоянии материнского организма и последующее нарушение в системе мать — плод.

Как показали наши данные, те факторы среды или биологические особенности организма женщины, которые вызывают изменение иммунологического состояния материнского организма, весьма существенно отражаются и на иммунологическом статусе новорожденного.

В наших наблюдениях (38 здоровых новорожденных) структура по характеру сочетаний групп крови матери и плода соответствовала обычному распределению по этому признаку: одноклассных сочетаний было 22 (57,9%), совместимых для матери и несовместимых для плода — 9 (23,7%), несовместимых для матери и совместимых для плода — 5 (13,1%) и несовместимых для обоих организмов — 2 (5,3%).

При сравнении показателей иммунограммы по группам в зависимости от характера сочетаний наиболее заметные отличия выявлены при одноклассных и абсолютно несовместимых сочетаниях крови (табл. 58). Максимальная проницаемость плаценты и наибольшая адсорбция полисахаридных субстанций на поверхности эритроцитов отмечаются при одноклассных сочетаниях крови матери и плода. При абсолютно несовместимых сочетаниях артериовенозная разница уровня НвА в крови сосудов пуповины близка к нулю и количество КМПС в эритроцитах с эритроцитов минимально.

Отсутствие различий уровня НвА в сосудах пуповины при несовместимых для матери и плода сочетаниях групп крови, возможно, связано с тем, что, как отмечает Ф. Бернет (1971), в системе мать — плод клетки, несовместимые по АВО-факторам, немедленно подвергаются в кровотоке опсонизации, фагоцитозу и удалению из циркуляции.

Различия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от характера сочетания групп крови

Показатели	Характер сочетания			
	Однoгруппные	Совместимые для матери несовместимые для плода	Несовместимые для матери совместимые для плода	Несовместимые для матери и плода
ВАР НБА КМПС в элюатах с эритроцитов	+6,1±0,64 7,0±0,75	+4,8±0,78 6,7±0,82	+4,0±0,81 6,9±0,73	-1,8 4,5

Кроме того, было замечено, что при всех несовместимых для плода сочетаниях групп крови титр α - и β -антител был выше (2,3), чем при совместимых для него сочетаниях (1,9). Это не противоречит результатам тех исследователей [Волкова Л. С., 1955; Косяков П. Н., 1965], которые отмечают более высокий титр групповых антител у плода при разногруппных совместимых для матери сочетаниях, являющихся несовместимыми для плода.

Замечено также, что количество несвязанных КМПС в сыворотке крови было несколько большим при несовместимых для плода сочетаниях. Однако о возможном повреждающем действии полисахаридных антигенов говорит количество адсорбированных КМПС на эритроцитах, которое повышается при совместимых для плода сочетаниях групп крови.

Анализ показателей иммунограммы по группе здоровых новорожденных подтверждает мнение многих акушеров о менее благоприятных условиях для развития плода при одногруппных и совместимых для него разногруппных сочетаниях крови по системе АВ0.

В группе здоровых новорожденных зарегистрированы различия в показателях иммунограммы у детей, родившихся при первых (15) и повторных (23) родах (табл. 59). При равном количестве КМПС в сыворотке крови (3,5 и 3,4) величина

ТАБЛИЦА 59

Различия в показателях иммунограммы по группам здоровых новорожденных при первых и повторных родах

Показатели	Первые роды	Повторные роды
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	6,0±0,27	4,6±0,22
Титр антител α и β	1,6±0,24	2,3±0,21
КАИР	1,7±0,07	1,4±0,04

КАИР была значительно выше в группе детей от первородящих матерей за счет большего числа лимфоцитов в пуповинной крови. Напротив, титр групповых антиэритроцитарных антител был в среднем выше у детей, родившихся при повторных родах. Очевидно, в связи с особенностями течения иммунологических процессов в организме женщины при первой и повторной беременности существенно различаются и условия для развития системы иммуногенеза в антенатальном периоде. Можно думать, что определенное значение имеет более высокая активность сывороточной ГЛ во второй половине беременности у первородящих (15,2 против 10,4 у повторнородящих), что способствует иммунизации плода.

Вместе с тем замечены также значительные колебания показателей внутри групп перво- и повторнородящих.

Так, при сравнении показателей иммунограммы здоровых новорожденных (табл. 60) отмечается более высокое содержание несвязанных и связанных с клетками крови КМПС при возрасте первородящих до 20 лет (2 наблюдения) и 26—30 лет (4 наблюдения). И, несмотря на большее число лимфоцитов в крови величина КАИР в этих возрастных группах ниже, чем в средней возрастной группе. Напротив, судя по величине КАИР, новорожденные, родившиеся от первобеременных в возрасте 20—25 лет, склонны к усилению иммунологической реакции.

ТАБЛИЦА 60

Различия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от возраста матери

Показатели	Возраст первородящих		
	до 20 лет	20—25 лет	26—30 лет
КМПС сыворотки	4,6	3,1±0,18	4,4±0,31
КМПС крови	3	1,8±0,22	1,0±0,27
Титр антител α и β			
КАИР	1,3	1,9±0,09	1,5±0,14

В показателях иммунограммы детей, родившихся при повторных родах, отмечаются различия в зависимости от продолжительности интервала между беременностями (табл. 61), что может быть связано с особенностями динамики иммунологического состояния женщины после родов. Наибольшее содержание КМПС в сыворотке пуповинной крови отмечается в случаях, когда беременность наступила через несколько месяцев после предыдущих родов (7 наблюдений). В этой группе КАИР имеет наименьшую величину. При интервале между беременностями в два и более года (10 наблюдений) величина КАИР

приближается к показателю первородящих. Предрасположенность к недостаточности иммунологической реакции при малом интервале между беременностями может быть причиной формирования тяжелых форм патологии новорожденных у многорожавших.

Т А Б Л И Ц А 61

Различия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от интервала времени между беременностями у матери

Показатели	Интервал между беременностями		
	до 1 года	1-2 года	более 2 лет
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	4,3±0,15	4,2±0,17	5,0±0,2
КМПС сыворотки крови	4,0±0,21	3,5±0,28	3,2±0,24
КАИР	1,1±0,09	1,2±0,10	1,6±0,08

Сезонные колебания в иммунологическом статусе новорожденных могут быть связаны с изменениями основного обмена в течение года и показателей иммунологической реакции материнского организма. Однако изменение показателей иммунограммы новорожденных по сезонам выявляется только при анализе данных в зависимости от времени зачатия (см. стр. 38), но не от времени рождения детей.

Так, нам не удалось выявить сезонных различий в показателях перинатальной смертности при распределении 43707 наблюдений по дате родов. Однако при специальном анализе 2906 родов распределение по времени зачатия показало, что перинатальная смертность была наибольшей в той группе родов, где беременность начала свое развитие в июле — августе — $2,8 \pm 0,87\%$, при зачатии в январе — феврале этот показатель был достоверно меньшим — $0,8 \pm 0,40\%$ ($p < 0,05$).

О менее благоприятных условиях для зачатия в конце лета свидетельствуют также наши данные о показателях физического развития новорожденных. Так, масса тела новорожденных девочек при зачатии в июне — сентябре была равна 3294 г, при зачатии в другие месяцы — 3391 г. В группе мальчиков эти показатели были равны соответственно 3285 г и 3567 г.

Число здоровых новорожденных, по нашим данным, различается по группам наблюдений в зависимости от времени зачатия, которое было установлено в 124 из 137 наблюдений. При зачатии в июле — ноябре здоровые новорожденные составляли только 20,6% (13 из 63), в то время как при зачатии в дру-

гие месяцы — 41,0% (25 из 61), различие достоверно при $p < 0,05$ (χ^2 при первой степени свободы равен 6,03).

Анализ данных иммунограммы здоровых новорожденных показал (табл. 62), что при зачатии в летне-осеннее время регистрируется меньшая величина КАИР, однако активность сывороточной ГЛ в этой группе наблюдений была достоверно более высокой. Кроме того, было отмечено несколько более высокое содержание КМПС в сыворотке крови и на поверхности эритроцитов в группе новорожденных, где зачатие наступило в неблагоприятное летне-осеннее время — в сумме 10,5 против 9,7. Сезонные колебания в показателях обмена углеводов у новорожденных отмечают и другие исследователи [Орехов К. В., 1979].

В группе здоровых новорожденных в 28 наблюдениях из 38 не было выявлено каких-либо осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний у матери. У 4 женщин зарегистрированы ревматизм в неактивной фазе (2), хронический тонзиллит (1) и дерматоз типа крапивницы, которым женщина страдала много лет (1). В 6 наблюдениях отмечены нефропатия (3), легкая анемия беременных (1) и угроза недонашивания в сроки 28 и 30 нед (2).

Вне зависимости от характера заболевания матери в иммунограмме здоровых новорожденных отмечают (табл. 63)

ТАБЛИЦА 62

Различия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от сезона зачатия

Показатели	Время зачатия	
	летне-осеннее	зимне-весеннее
Активность ГЛ сыворотки	13,3±1,04	9,9±0,98
КАИР	1,4±0,05	1,6±0,06

ТАБЛИЦА 63

Различия в показателях иммунограммы здоровых новорожденных в зависимости от особенностей течения беременности у матери

Показатели	Течение беременности		
	без осложнений	осложнения беременности	на фоне экстрагенитальных заболеваний
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	5,3±0,16	5,3±0,29	4,0±0,27
Активность ГЛ сыворотки	12,3±0,96	9,0±1,12	8,9±1,25
ВАР НбА	+4,7±0,62	+0,8±0,24	+0,8±0,31
КМПС сыворотки крови	3,4±0,14	3,7±0,38	2,9±0,17
Титр антител α и β	1,9±0,17	2,4±0,19	2,3±0,25
КАИР	1,6±0,07	1,4±0,32	1,4±0,07

уменьшение ВАР НбА, повышение титра групповых антиэритроцитарных антител и уменьшение активности сывороточной ГЛ. Величина КАИР была меньше средней при всех нарушениях общего состояния и течения беременности, однако при осложнениях беременности он уменьшается за счет персистенции антигенов (КМПС сыворотки — 3,7), при экстрагенитальных заболеваниях — за счет уменьшения количества лимфоцитов в пуповинной крови (4,0). Наши результаты совпадают с данными других акушеров, указывающих на неблагоприятные условия для развития плода при осложненном течении беременности и соматических заболеваниях беременной.

Неблагоприятно влияет на плод и усиление иммунологической реакции материнского организма, которое возникает при угрозе недонашивания. Однако характер этого влияния зависит от стадии развития плода, при которой возникает угроза недонашивания. Значительное усиление показателей иммунологической реакции у женщины при сроке беременности в 20—22 нед, как показали наши данные, сочетается с изменением иммунограммы и повышением частоты септических заболеваний в периоде новорожденности [Селезнев С. Ф., 1981].

В группе обследованных нами здоровых новорожденных угроза недонашивания у матери в сроки 20—22 нед не встретилась, но в 5 наблюдениях из 137 мы получили данные, характеризующие особенности иммунограммы новорожденных при таком осложнении беременности: более глубокая недостаточность иммунологической реакции выражалась в уменьшении КАИР до $1,2 \pm 0,08$, но активность сывороточной ГЛ возрастала до $17,6 \pm 1,24$. Своеобразие иммунологического статуса детей после перенесенной женщиной угрозы недонашивания иллюстрируют также данные А. В. Anderson и соавт. (1971): в случаях мертворождений среди недоношенных, когда беременность прервалась без видимой клинической причины, масса надпочечников была значительно больше, чем у мертворожденных недоношенных при токсикозах отечно-нефротического ряда.

Подавляющее влияние на иммунологическую реакцию плода оказывают и экстрагенитальные заболевания матери.

Таким образом, влияния общих заболеваний и многих осложнений беременности на состояние материнского организма многообразны, но в организме развивающегося плода они вызывают в основном подавление иммунологической реактивности.

УСИЛЕННЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НОВОРОЖДЕННЫХ

Соотношение показателей иммунограммы, которое соответствует представлению об иммунитете, обнаружено только при одном состоянии новорожденных — при так называемой *физиологической желтухе* (табл. 64), которая зарегистрирована в 58 наблюдениях.

Иммунограмма при желтухе новорожденных

Показатели	Группы обследованных			
	Контрольная	Желтуха новорожденных	В том числе по степени:	
			I	II
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	5,2±0,14	5,6±0,11	5,5	6,4
Активность ГЛ	11,9±0,91	13,1±0,94	13,8	9,9
ВАР НбА	+4,5±0,56	+4,9±0,42	+4,7	+8,8
КМПС сыворотки крови	3,4±0,12	3,1±0,09	3,1	2,7
Титр антител α и β	2,0±0,19	0,7±0,26	0,7	0,4
КМПС элюатов с эритроцитов	6,8±0,7	6,3±0,53	6,5	4,3
КАИР	1,5±0,05	1,8±0,1	1,8	2,4

Основными особенностями иммунограммы этой группы новорожденных являются меньшее содержание свободных и связанных КМПС в крови в сочетании с более высоким, чем в контроле, количеством лимфоцитов в крови пуповины. Большая величина КАИР и достоверно более низкий титр антиэритроцитарных антител, свидетельствующий об уменьшении процессов связывания антигенов в сыворотке крови, свидетельствуют об иммунизации организма плода к моменту рождения. Значительное поступление клеток крови матери в сосудистое русло плода, отчетливо выраженное при желтухе второй степени тяжести (ВАР НбА равна + 8,8), на фоне усиленной иммунологической реакции может способствовать более быстрому и интенсивному распаду эритроцитов в последующие дни.

Гемолизу эритроцитов в механизме возникновения желтухи у новорожденных принадлежит основная роль. Интенсивность его в первые дни жизни здорового ребенка в 7 раз выше, чем в возрасте 1 года. В период максимального гемолиза — на 2—3-й день — разрушается в сутки до 0,5 млн. из каждого миллилитра крови, и средняя длительность жизни эритроцитов в эти дни составляет $12,4 \pm 0,8$ дня [Мазурин А. В., Верещагина Т. Г., 1974].

Вместе с тем, зрелые эритроциты вчетверо менее резистентны к гемолизирующим воздействиям, чем незрелые эритроциты и ретикулоциты [Euquet A., 1963]. Эритроциты, содержащие НбF, живут около 30 дней. Очевидно, в первые дни жизни ребенка в его крови происходит интенсивный распад эритроцитов, содержащих НбА и имеющих материнское происхождение.

Это согласуется с данными о том, что замена фетального гемоглобина на НбА в собственных эритроцитах ребенка, которая происходит после рождения в среднем на 1% в сутки,

начинает выявляться только с 3—5-го дня жизни. До этого периода, несмотря на усиленный эритропоэз, увеличение доли HbA в общем показателе содержания гемоглобина не регистрируется. Появление собственного HbA ребенка сочетается с распадом материнских эритроцитов, содержащих гемоглобин A, что уравнивает относительный показатель содержания HbF. Последнее обстоятельство дает основание некоторым исследователям [Бадюк Е. Е., 1961] сделать вывод о наличии «латентного периода» в процессе замены одного вида гемоглобина на другой.

Повышение гемолиза эритроцитов происходит в результате повреждения антигенами, а не их комплексами с антителами. Это имеет место при так называемых аутоиммунных гемолитических анемиях [Дульцин М. С., Лорие Ю.И., 1962]. Такую же роль играют адсорбированные на поверхности эритроцитов антигены и в механизме возникновения анемии беременных [Скосырева Г. А., 1975].

Основную роль в процессе гемолиза выполняют лимфоциты и ферментные системы, участвующие в разрушении адсорбированных на поверхности эритроцитов антигенов. Так, Н. Н. Кеворков и др. (1974) обнаружили значительное повышение «аутоантиэритроцитарных» клеточных реакций при физиологической желтухе новорожденных: количество бляшкообразующих клеток при желтухе составляло 4%, у здоровых новорожденных — только 0,06%. В завершении процесса разрушения эритроцитов участвуют все макрофаги и их ферментные системы — β -глюкуронидаза и гиалуронидаза [Идельсон Л. И., 1975; Eуquet, 1963], активность которых при этом должна быть достаточно высокой. Групповые антитела α и β при желтухах новорожденных выявляются на поверхности эритроцитов в крайне малых количествах [Romano E. L. et al., 1973].

В результате усиленного гемолиза эритроцитов у новорожденных первых дней жизни выявляется гипербилирубинемия, которая даже при нормальной функции печени приводит к возникновению желтухи. Однако при так называемой физиологической желтухе токсический эффект влияния билирубина на ткани не отмечается. Это может быть связано с быстрой его инактивацией, которая обеспечивается несколькими путями.

Основным механизмом инактивации билирубина считается образование им конъюгатов с глюкуроновой кислотой. При этом для связывания одной молекулы билирубина требуются две молекулы кислоты и высокая активность глюкуронилтрансферазы [Табалин В. А., 1967]. В наблюдениях, где активность этого фермента повышена, желтуха встречается редко и протекает легко [Василевская Н. Л., Пунченко Н. А., 1966].

Другая причина потери биологической активности билирубина — связывание его эритроцитами новорожденного [Schetini F., Meloni R., 1964]. Возможно, что при усилении этого процесса уменьшается количество КМПС на поверхности эри-

троцитов, отмеченное нами при желтухах новорожденных, так как в присутствии нескольких веществ, подвергающихся связыванию одними и теми же компонентами крови, возникает определенного рода конкуренция за зоны связывания на переносчике [Чэгёр С. И., 1975].

И, наконец, высокой билирубинсвязывающей способностью обладает сывороточный альбумин новорожденных: одна его молекула может связать 4—5 молекул билирубина. В первые дни жизни здоровых новорожденных, когда происходит наибольшее связывание продуктов распада гемоглобина белковыми переносчиками крови, резко уменьшается способность альбумина связывать индикатор конгорот, после 5-го дня эта способность постепенно возрастает. При изучении этого свойства альбумина выявляется его сильная обратная корреляционная связь с билирубинемией [Чэгёр С. И., 1975].

По общему мнению, избыток билирубина вызывает поражение тканей, в результате чего возникает гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН). Как полагают некоторые акушеры, трудно провести грань между так называемой физиологической желтухой и ГБН, основное их различие заключается в интенсивности патологического процесса.

Изучению различных компонентов патогенеза ГБН посвящено множество исследований и публикаций. В этиологии ее придается значение антигенам крови: резус-фактору, АВ0-субстанциям, фактору Даффи, антигенам лейкоцитов.

Мы не располагаем собственными данными об иммунологическом статусе ребенка при ГБН, однако сравнение показателей иммунограммы по степени тяжести желтухи и большой фактический материал других исследователей позволяют высказать предположение о возможных причинах перехода желтухи новорожденных в ГБН.

Несомненно, глубокая блокада любого из описанных выше механизмов инактивации билирубина может быть связана с необычно большим поступлением и распадом эритроцитов матери. Это подтверждается данными о большой ВАР HbA, малом количестве несвязанных полиуронидов в сыворотке крови и уменьшении активности гиалуронидазной системы при желтухе второй степени тяжести.

Возможно также, что переход желтухи новорожденных в ГБН связан со следующим процессом. При физиологической желтухе гемолизу подвергаются только эритроциты матери, поступившие в кровотоки плода в большем количестве и адсорбированные на своей поверхности не клеточные антигены ребенка из его сыворотки крови. Если количество продуктов распада материнских клеток крови особенно велико и они в повышенном количестве начинают адсорбироваться на клетках крови и в тканях новорожденного, начинается разрушение собственных эритроцитов ребенка. В результате этого развивается патологическое состояние, одним из ведущих симптомов которого

является прогрессирующая анемия, принципиально отличающая этот симптомокомплекс от «физиологической» желтухи.

И, наконец, при переходе желтухи новорожденных в ГБН нельзя исключить роль изменения иммунологического состояния ребенка как одного из ведущих компонентов патогенеза ГБН. Вероятно, по характеру иммунологических процессов возникновения ГБН представляет собой переход усиленного иммунологического ответа (иммунитета) в следующую стадию — в иммунологический паралич. Чаще всего это происходит в период максимального разрушения эритроцитов — через 2—3 дня после рождения, но иногда избыток антигенов может вызвать подавление активности ферментов и раньше. Такое предположение подтверждается данными о низкой активности сывороточной ГЛ в пуповинной крови при желтухе второй степени тяжести, а также изменением функциональной активности лимфоцитов: по данным Н. Н. Кеворкова и др. (1964), при ГБН по сравнению с «физиологической» желтухой уменьшается количество бляшкообразующих клеток крови с 4% до 2,8%.

На возможность перехода усиленной иммунологической реакции в стадию иммунологического паралича у новорожденных указывает тот факт, что вслед за желтухой может возникнуть одно из заболеваний периода новорожденности, протекающих на фоне пониженной иммунологической реакции, например гнойно-септические заболевания. Имеются также данные об отдаленных наблюдениях за детьми, перенесшими ГБН, свидетельствующие о том, что эти дети предрасположены к анемии на первом году жизни, у них в 2 раза чаще развивается экссудативный диатез, протекающий в манифестной форме и в более ранние, чем обычно, сроки, существенно нарушается функция центральной нервной системы с учащением таких серьезных заболеваний, как эпилепсия. Значение пониженной иммунологической реакции в возникновении таких нарушений обсуждается далее.

Возникновению желтухи новорожденных и ГБН способствуют те условия, при которых в момент рождения регистрируется повышенная проницаемость плаценты (большая величина ВАР НвА) и увеличение КАИР.

Так, более высокий уровень проницаемости плаценты для клеток крови и соответственно более высокие показатели иммунологической реакции к моменту рождения отмечаются при совместимых для плода сочетаниях крови по системе АВ0. Не случайно, на наш взгляд, все исследователи отмечают при ГБН и «физиологической желтухе» высокий удельный вес (I)0 группы крови матери 50—67,4%. Более того, при несовместимых для матери сочетаниях групп крови (следовательно, чаще всего совместимых для плода) по показателям красной крови и содержанию гликопротеидов у плода отмечается определенная «прегемолитическая настроенность» [Пачава И. К., Картозия Ц. И., 1974].

По нашим данным, при совместимых для плода сочетаниях групп крови величина КАИР, равная 2 и более, встретилась в 31,5% случаев; при несовместимых для плода сочетаниях — только в 14,3%. Очень высокие значения КАИР (30 и более) при совместимых сочетаниях крови составили 10,1%, в то время как при несовместимых для плода сочетаниях таких наблюдений не было (различия достоверны при $p < 0,05$). Все случаи желтухи второй степени тяжести отмечались только при совместимых для плода сочетаниях групп крови.

Желтуха новорожденных и ГБН, не связанная с резус-конфликтной ситуацией, чаще встречается у детей, родившихся при первых родах, что согласуется с нашими данными о большей величине КАИР в такой группе здоровых новорожденных. Кроме того, по нашим данным, среди женщин, дети которых перенесли желтуху новорожденных, первобеременные составляли 67,2%, в контрольной группе — только 39,4%.

В группе новорожденных, перенесших желтуху, чаще, чем у здоровых, выявляются и другие факторы, способствующие высокой проницаемости плаценты для клеток крови и усилению иммунологической реакции: возраст первобеременных 20—25 лет (74,4% против 66,7% в контроле), масса тела новорожденного 4000 г и более (19% против 10,5%), оценка по шкале Апгар в 7 и менее баллов (32,8% против 13,2%). В то же время интервал между беременностями менее одного года, способствующий уменьшению КАИР в пуповинной крови, отмечен при желтухе новорожденных только в 21,1% случаев (4 из 58), в группе здоровых он встретился в 39,1% (9 из 38).

Экстрагенитальные заболевания матери и патология беременности встречаются при желтухах новорожденных, как и при всех других типах нарушений иммунологических процессов, чаще, чем в группе здоровых: 32,8% против 10,5% и 34,4% против 15,8%. Как отмечалось ранее, иммунограмма новорожденных при нарушениях общего состояния матери характеризуется уменьшением КАИР, но это сочетается с малой величиной ВАР НвА. Однако дегенеративные изменения плаценты, которыми можно объяснить уменьшение проницаемости для клеток крови в группе здоровых новорожденных, увеличивают вероятность массивных трансплацентарных кровотечений, после чего могут развиться усиленный иммунологический ответ и все другие типы нарушений. Возможно также, что в основе развития желтухи новорожденных при ряде заболеваний и состояний матери лежит другой механизм, когда выявляется недостаточное количество переносчиков среды: патологическое возрастание поступления в сосудистое русло плода веществ, подлежащих транспорту эритроцитами, ведет к повышению уровня несвязанного билирубина. Такая ситуация возникает при введении некоторых медикаментов, вступающих в «соперничество» с билирубином в зонах связывания, например при введении

сульфаниламидов и антибиотиков. Частота ГБН у новорожденных при этом увеличивается в 6 раз [Чегёр С. И., 1975].

Таким образом, состояние иммунитета (усиленный иммунологический ответ) у доношенных новорожденных зарегистрировано только при так называемой физиологической желтухе и характеризуется увеличением показателей реакции при малом количестве полисахаридных антигенов во внутренней среде. Формированию усиленного иммунологического ответа способствует значительное поступление клеточных антигенов через плаценту, в частности эритроцитов материнского происхождения. Такой тип отклонения от нормального иммунологического статуса и как внешнее его проявление желтуха вследствие усиления гемолиза встречается чаще под влиянием тех дополнительных биологических факторов, которые ведут к повышению показателя адекватности иммунологической реакции (КАИР) у здоровых доношенных новорожденных.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Значительно большее число нарушений процессов жизнедеятельности новорожденного сочетается с недостаточностью иммунологической реакции и персистенцией полисахаридных антигенов в момент рождения. Соотношение показателей иммунограммы (табл. 65), соответствующее представлению об иммунологическом параличе, было выявлено при следующих состояниях: синдром респираторных нарушений (19 наблюдений), нарушение мозгового кровообращения (9) и гнойно-септические заболевания (16).

ТАБЛИЦА 65

Иммунограмма новорожденных при иммунологическом параличе

Показатели	Контрольная группа	Иммунологический паралич	В том числе:		
			Респираторные нарушения	Гнойно-септические заболевания	Нарушение мозгового кровообращения
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	5,2±0,14	4,7±0,11	3,2±0,47	4,5±0,14	5,4±0,36
Активность ГЛ	11,9±0,91	12,2±0,82	12,7±0,76	13,4±0,97	6,5±2,24
ВАР НБА	+4,5±0,56	+3,4±0,62	+4,9±0,87	+3,8±0,69	+2,5±0,58
КМПС сыворотки крови	3,4±0,12	3,8±0,15	4,2±0,29	3,6±0,11	3,8±0,12
Титр антител α и β	2,0±0,19	0,7±0,18	1,6±0,32	0,6±0,27	0±0
КМПС в элюатах с эритроцитов	6,8±0,70	7,3±0,65	9,4±1,07	7,3±0,58	6,9±0,63
КАИР	1,5±0,05	1,2±0,07	0,8±0,09	1,2±0,08	1,4±0,10

Наименьшая величина КАИР зарегистрирована в группе новорожденных, у которых в первые дни после рождения выявлялись признаки *респираторных расстройств*. Кроме того, в этой группе наблюдений отмечалось наибольшее количество КМПС, адсорбированных на эритроцитах.

Значение иммунологических компонентов в патогенезе респираторных заболеваний детей хорошо известно. По мнению М. М. Авербаха и В. И. Литвинова (1980), легкие — иммунокомпетентный орган в полном смысле этого понятия, так как он имеет соответствующие структурные образования — лимфоузлы и диффузную лимфоидную ткань, и в нем под воздействием антигенов происходит характерная перестройка, выражающаяся в клеточных, сосудистых и биохимических изменениях. В ткани легкого выявляются практически все ферменты, участвующие в нейтрализации антигенов, в том числе полисахаридных, и легкие всегда стерильны. Ряд медиаторов аллергических реакций, в частности так называемая медленно реагирующая субстанция, в ткани легкого выявляется в наибольшем количестве [Ишимова Л. М., 1968].

Значение легких в иммунологических процессах сравнивают с ролью пейеровых бляшек. Известно участие легочной ткани в общих иммунологических реакциях типа анафилактического шока и факты, указывающие на важнейшую роль легких в обезвреживании антигенов.

Так, лейкоциты, выделенные на короткое время из кровотока, приобретают свойства чужеродных и при введении их вновь в кровеносное русло животного фиксируются и подвергаются деградации именно в легких [Поликар А., 1976]. Установлено, что при внутривенном введении больших доз антигена он адсорбируется легкими [Авербах М. М., Литвинов В. И., 1980]. Известно также, что высокомолекулярные полисахариды, обладающие антигенными свойствами, выводятся легкими [Земские М. В. и др., 1977]. В легких образуются серомукоиды [Анашавили А. Ц., 1968] и в частности гепарин [Лаккин К. М. и др., 1974]. Очевидно, крупномолекулярные антигены поглощаются альвеолярным эпителием и регистрируются в вакуолях этих клеток.

До того момента, пока существует связь плода с материнским организмом, функция легкого как инактивирующего и элиминирующего антигены аппарата не выражена, однако структурное развитие его завершается до рождения — на 28—29-й неделе беременности [Миршанова Л. Н., 1976]. Если к моменту досрочного рождения в случаях недонашивания морфофункциональное состояние лимфоидной ткани легкого не достигло достаточной степени зрелости, прекращение связи с материнским организмом приводит к тому, что в легких накапливаются неразрушенные или частично разрушенные полисахаридные антигены. Очевидно, этот процесс лежит в основе возникновения гиалинно-мембранной болезни новорожденных

(ГМБ), которую теперь рекомендовано называть идиопатическим расстройством дыхания у новорожденных.

Установлено, что возникает ГМБ только у недоношенных новорожденных в первые минуты и часы после рождения, у мертворожденных таких поражений не встречается, однако поражения выражены в наиболее развитых бронхолегочных сегментах. Очевидно, эти участки начинают раньше функционировать и берут на себя роль «выделителей» антигенов, но полного завершения этого процесса не происходит.

Большая роль в развитии ГМБ придается дефициту сурфактанта — комплекса поверхностных активных веществ альвеол, поддерживающих нормальную функцию структур и участвующих в инактивации чужеродных веществ [Ерохин В. В., 1973].

Эта точка зрения не единственная и общего мнения о механизме возникновения заболевания нет.

Вместе с тем субстрат, образующийся в пневмо-сосудистых мембранных структурах при ГМБ, представляет собой мукополисахарид и продукты некролиза, среди которых выявляются гликопротеиды крови. Эти изменения сочетаются со скоплениями лейкоцитов в зоне поражения. Обращает на себя внимание тот факт, что в составе субстрата гиалиновых мембран отсутствуют кислые мукополисахариды, активные в биологическом отношении, выявляются лишь нейтральные [Бычков В. И., 1960].

Следует заметить, что сходное заболевание легких встречается и у взрослых — при гриппе, ревматизме, при отравлении сульфаниламидами, при лучевом поражении [Ясиновский М. А. и др., 1969], т. е. при тех состояниях, при которых снижена функция системы иммуногенеза.

Известно, что чаще всего ГМБ встречается при тех осложнениях беременности, которые характеризуются нарушениями иммунологических процессов в организме матери: токсикозы отечно-нефротического ряда, преждевременная отслойка плаценты, многоплодие, угроза недонашивания, острые инфекционные заболевания во время беременности, [Грязнова И. М. и др., 1972].

Приведенные сведения о ГМБ позволяют предполагать тесную функциональную связь легких с иммунологическими процессами, возникающими в ответ на воздействие полисахаридных антигенов. Не случайно, на наш взгляд, пересадка тканей в эксперименте и в клинике сопровождается настолько специфическими и выраженными изменениями в легких, что существует термин «легкое при трансплантации». Результаты аутопсии Вакшанского, прожившего, как известно, длительное время после трансплантации сердца, показали наличие двусторонних тяжелых изменений в легких, сопровождающихся мононуклеарной инфильтрацией альвеолярных структур [Thomson J., Path F., 1967].

У доношенных новорожденных респираторные нарушения чаще возникают в тех случаях, когда в их крови выявляется гипергликемия [Орехов К. А., 1979] и нарушение обмена углеводов регистрируется у матери [Janczewska E., 1973]. Увеличение содержания гликопротеидов с изменением соотношения отдельных фракций при пневмониях у детей раннего возраста согласуется с выявленным нами увеличением содержания КМПС в пуповинной крови детей, перенесших в дальнейшем синдром респираторных расстройств.

О недостаточности функции лимфоидной системы говорит очень малое количество лимфоцитов в пуповинной крови в наших наблюдениях и большое — неактивных в функциональном отношении лимфоцитов перед началом заболеваний легких [Культепина О. С. и др., 1979].

Синдром респираторных расстройств в первые месяцы жизни у доношенных, как и у недоношенных новорожденных, обычно связан с тяжелой патологией беременности, которая играет, по мнению ряда исследователей, ведущую роль в их возникновении. Многократные повторные пневмонии в раннем детском возрасте отмечаются у детей, матери которых перенесли в конце беременности нефропатию [Лазарева-Горикова А. Н. и др., 1976].

Нельзя исключить, что от условий развития в антенатальном периоде системы иммуногенеза плода зависит формирование и такой патологии, как муковисцидоз, который составляет 10—20% от всей хронической бронхолегочной патологии детей. Этиология и патогенез этого заболевания не выяснены. Предполагаемая роль генных мутаций в этиологии муковисцидоза не доказана, так как не установлена локализация мутантного гена [Рачинский С. В. и др., 1974].

Как известно, основой всех проявлений муковисцидоза является нарушение обмена мукополисахаридов, которое удается подтвердить исследованиями на клеточном уровне [Пашин Ю. В., 1972]. Чаще всего патологическим процессом поражаются легкие, при этом нарушаются выделительные процессы за счет повышения вязкости секрета, которую могут уменьшить муколитические препараты. На фоне описанных изменений постоянно возникают инфекционные процессы, возбудители которых относятся к условно-патогенной флоре, и чаще всего их вызывает стафилококк. В крови нарушается соотношение отдельных фракций гликопротеидов, появляются углеводно-белковые комплексы измененной структуры. Данные о сопутствующих этим изменениям нарушениях в обмене натрия и хлора не противоречат предположению о ведущей роли нарушений обмена полисахаридов в патогенезе заболевания, так как сопряженность транспорта этих веществ в тканях известна и обсуждалась ранее (см. гл. 2).

На основании изложенных и многих других фактических данных можно предполагать, что патология легких у новорож-

денных в ряде случаев является отражением общих иммунологических расстройств и развивается как следствие накопления значительного количества полисахаридных антигенов во внутренней среде на фоне недостаточности иммунологической реакции.

Несколько большее количество лимфоцитов в крови пуповины по сравнению с предыдущей группой наблюдений выявлено у детей, перенесших в дальнейшем *гнойно-септические заболевания*, — $4,5 \cdot 10^3$ в 1 мл пуповинной крови. Соотношения показателей иммунограммы, однако, в обеих группах сходны, и величина КАИР при гнойно-септических заболеваниях также достоверно ниже, чем в контрольной группе. Выраженность этих особенностей иммунограммы увеличивается со степенью тяжести процесса (табл. 66). Среди наших наблюдений было: гнойных конъюнктивитов — 5, омфалит — 1, везикопустулез — 9 и сепсис — 1.

ТАБЛИЦА 66

Иммунограмма новорожденных при гнойно-септических заболеваниях

Показатели	Контрольная группа	Гнойно-септические заболевания	В том числе:			
			гнойный конъюнктивит	омфалит	везикопустулез	сепсис
Число лимфоцитов в 1 мм^3 крови	$5,2 \pm 0,14$	$4,5 \pm 0,14$	3,9	5,2	4,7	4
Активность ГЛ	$11,9 \pm 0,91$	$13,4 \pm 0,97$	14,2	13,7	12,9	12,0
ВАР НБА	$+4,5 \pm 0,56$	$+3,8 \pm 0,69$	+6,8	+1,6	+2,6	+2,2
КМПС сыворотки крови	$3,4 \pm 0,12$	$3,6 \pm 0,11$	3,0	4,1	3,8	3,9
Титр антител α и β	$2,0 \pm 0,19$	$0,6 \pm 0,27$	1,2	0	0,3	0
КМПС в эритроцитах эритроцитов	$6,8 \pm 0,70$	$7,3 \pm 0,58$	6,5	10,8	8,0	7,1
КАИР	$1,5 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,08$	1,3	1,3	1,2	1

Как известно, гнойно-септические заболевания в современной неонатологии являются наиболее актуальной проблемой, так как частота их в последние годы стабилизировалась, и они имеют большой удельный вес среди причин детской и ранней детской смертности. Кроме того, значительно распространены так называемые малые формы инфекции. Своеобразие гнойно-септических заболеваний последних лет заключается в том, что их возбудителями являются микроорганизмы из группы условно-патогенной флоры, чаще всего — стафилококк.

Вместе с тем иммунизация беременных стафилококковым анатоксином предупреждает септические заболевания послеродового периода, но, с точки зрения профилактики гнойно-септических заболеваний у детей, она малоэффективна и, кроме то-

го, имеет противопоказания — увеличивает частоту недонашивания в группе иммунизированных [Николаева К. Е., Муравьева Н. В., 1976].

Неэффективность иммунизации анатоксином связана с рядом обстоятельств. Во-первых, введение стафилококкового анатоксина не достигает цели специфической стимуляции факторов реакции: М. А. Ахтамов и К. А. Сидикова (1974), обследовав 101 ребенка, страдающего стафилококковой инфекцией, выделили 413 штаммов этого микроорганизма, значительно различающихся по своим биологическим свойствам.

Другая причина малой эффективности иммунизации беременных может быть связана с недостаточной изученностью методов воздействия через материнский организм на систему иммуногенеза плода. Так, введение анатоксина в общепринятых дозах вызывает у беременной увеличение в крови уровня иммуноглобулинов с малым содержанием углеводов — IgG, т. е. оказывает действительно иммунизирующий эффект, и профилактика маститов и эндометритов оказывается успешной. У плода после такого воздействия возрастает уровень гликопротеидов с большим углеводным компонентом — IgM [Михайлова З. М. и др., 1976], что свидетельствует о повышенном связывании с сывороточным белком и обычно отражает недостаточность иммунологической реакции, а не иммунитет.

Если в отношении эпидемических заболеваний важнейшими профилактическими мероприятиями являются уничтожение вирулентных возбудителей в окружающей среде, профилактические прививки, направленные на специфическое усиление иммунологической реакции, бактериостатическая и бактерицидная терапия при возникновении заболевания и пр., то для предупреждения заболеваний, вызываемых условно-патогенной флорой, необходимо прежде всего знать именно условия, при которых макроорганизм становится восприимчивым к этому возбудителю и которые формируются во внутренней его среде. Эти условия складываются из двух моментов.

С одной стороны, заболевание возникает при исходно низкой иммунологической реактивности организма. Замечено, что в доклинической стадии и в начале гнойно-септических заболеваний новорожденных велико число функционально неактивных лимфоцитов и существенно понижена активность окислительных ферментов в этих клетках крови [Столович М. Н., 1977]. В экспериментах показано [Катосова Л. К. и др., 1973], что если первая инъекция стафилококка вызывает понижение активности дегидрогеназ в лимфоцитах у мышей, то повторное введение стафилококкового антигена приводит к гибели животных.

Вероятность тяжелых гнойно-септических заболеваний новорожденных увеличивается при выявлении у беременных антител системы HL-A [Васильева З. Ф., Крачковская М. В., 1975], что говорит об усилении связывания антигенов с

сывороточным белком у матери, соответственно, как показали наши данные, об уменьшении величины КАИР у новорожденного.

Значение исходного состояния системы иммуногенеза перед возникновением гнойно-септического заболевания иллюстрируют также наблюдения над больными, которым перед трансплантацией аллогенных тканей и органов применялась иммунодепрессивная терапия. Последняя, как отмечает Г. Лоуренс (1973), не является избирательной по отношению к реакциям на тканевые антигены, она приводит к тому, что нормальная бактериальная флора приобретает патогенные свойства и вызывает смертельное заболевание, несмотря на антибактериальную терапию.

С другой стороны, в основе возникновения инфекционных заболеваний лежит общность метаболитов макро- и микроорганизмов. В субстанциях макроорганизма должны быть необходимые для нормальной жизнедеятельности микроба компоненты. В тканях животных и человека выделены полисахариды и гликопротеиды, сходные по биологическим свойствам и дающие перекрестные иммунологические реакции с микробными антигенами [Лямперт И. М., 1974]. Еще со времен И. И. Мечникова известно, что при гипергликемии появляется склонность к гнойничковым заболеваниям кожи у взрослых.

Очевидно, сочетание этих двух условий — понижение иммунологической реакции и увеличение содержания КМПС в крови, которые отчетливо выявляются и в наших наблюдениях, — наиболее неблагоприятно с точки зрения возникновения гнойно-септических заболеваний новорожденных.

Недостаточность иммунологической реакции в сочетании с персистенцией полисахаридных антигенов зарегистрирована нами также при симптомокомплексе, известном как *нарушение мозгового кровообращения*. В этой группе наблюдений отмечено резкое уменьшение активности ГЛ в сыворотке пуповинной крови — $6,5 \pm 2,24$.

Сущность нарушений мозгового кровообращения при внутривидовых иммунологических реакциях, когда в крови появляются полисахаридные антигены и изменяется активность ферментов, участвующих в обмене полисахаридов, очевидно, связана с тем, что в состав нервных клеток и миелиновой оболочки мозга человека входят ганглиозиды и цереброзиды, содержащие в значительном количестве сиаловые кислоты, гексозамин, N-ацетилгалактозамин и другие компоненты мукополисахаридов [Стейси М., Баркер С., 1965].

У взрослого организма неблагоприятные внешние воздействия изменяют характер углеводного обмена в тканях мозга с изменением путей превращения глюкозы [Атабегова Н. Г., Векслер Я. И., 1970]. В экспериментах при введении экстрактов чужеродных тканей появление аномальных полисахаридов в циркулирующей крови также сопровождается нарушением мозгового кровообращения [Петров-Маслаков М. А. и др., 1977].

Но особенно неблагоприятно действуют на мозг продукты распада клеток крови, которые вызывают церебральные поражения в эксперименте [Еуquem А., 1963].

Серьезные пороки развития и нарушение функции мозга у детей и у потомства животных отмечаются при нарушениях метаболизма у матери, связанных с заболеваниями печени и длительной гипоксией [Космарская Е. Н., Клосовский Б. Н., 1974]. Известно также, что нарушение мозгового кровообращения в раннем постнатальном периоде чаще выявляется при гипергликемии у беременных [Орехов К. В., 1979; Janczewska E., 1973]. Резкий ацидоз в крови самого новорожденного ведет к отеку мозга [Полякова Г. М., 1974]. Описана токсическая фетопатия, проявляющаяся в постнатальном периоде различными функциональными нарушениями центральной нервной системы — заторможенностью, отсутствием врожденных рефлексов и т. д. — и развивающаяся при токсикозах отечно-нефротического ряда у матери.

Таким образом, симптомокомплекс нарушения мозгового кровообращения у новорожденного, характеризующийся избытком в крови полисахаридных субстанций, материнское происхождение которых нет оснований отрицать, может развиваться как следствие недостаточности иммунологической реакции и, в частности, низкой активности литических ферментов.

При оценке роли дополнительных биологических факторов, способствующих уменьшению коэффициента адекватности иммунологической реакции новорожденного, было установлено, что патология беременности встретилась при всех нарушениях состояния типа иммунологического паралича чаще, чем в контрольной группе: в 43,2% случаев (19 наблюдений из 44) против 15,8% (6 из 38), различие достоверно при $p < 0,01$ ($\chi^2 = 7,26$). Чаще встречались и экстрагенитальные заболевания матери — 38,6% случаев (17 наблюдений) против 10,5% (4) в контрольной группе ($\chi^2 = 8,41$, $p < 0,05$).

Все клинические формы недостаточности иммунологической реакции значительно чаще встречались в группе наблюдений, где зачатие наступило в летне-осеннее время года — 42,9% случаев, частота их при зачатии в зимне-весенний период составляла только 27,9%. Особенно различалась по сезонам частота гнойно-септических заболеваний новорожденных: при зачатии в летне-осеннее время эти заболевания встретились в 12 наблюдениях из 63 (19,0%), в зимне-весенний период — в 4 из 61 (6,6%), различие достоверно при $p < 0,05$ ($\chi^2 = 4,36$).

В группе новорожденных, перенесших в дальнейшем одно из нарушений типа иммунологического паралича, частота гипоксии была наибольшей: оценка по шкале Апгар в 7 и менее баллов встретилась в 45,5% случаев (20 из 44), в то время как в контрольной группе этот показатель равен 13,2% (5 из 38), различие достоверно при $p < 0,01$ ($\chi^2 = 10,08$).

При заболеваниях новорожденного, протекающих с недостаточностью иммунологической реакции, несколько чаще, чем в контрольной группе, отмечались молодой возраст первобеременных (22,2% против 13,3%) и несовместимые для плода сочетания групп крови матери и плода, что особенно заметно при нарушениях мозгового кровообращения (44,4% против 28,9%).

При длительном наблюдении у двух из обследованных нами детей было выявлено возникновение экссудативно-катарального диатеза — на 58-й и 88-й дни жизни. Сходство показателей иммунограммы по пуповинной крови позволяет предполагать, что в механизме возникновения этого заболевания у детей может играть определенную роль сформировавшаяся к моменту рождения недостаточность иммунологической реакции. Количество КМПС в сыворотке пуповинной крови было равно в среднем 4,3 усл. ед. (3,4 и 5,1), в элюатах с поверхности эритроцитов — 9,0 и 9,5. Несмотря на большое количество лимфоцитов в пуповинной крови (4,9 и 7,2), можно говорить о недостаточности иммунологической реакции, учитывая, что величина КАИР была равна 1,4 в обоих наблюдениях и выражена адсорбция полисахаридов на клетках крови. Обращает на себя внимание тот факт, что в обоих наблюдениях зачатие наступило в самое неблагоприятное время года — в августе и сентябре, оба ребенка родились у повторнородящих, страдавших во время беременности анемией и водянкой беременных, в периоде новорожденности один из них перенес симптомокомплекс респираторных нарушений, другой — везикулопустулез. Наши данные подтверждают наблюдения других исследователей, свидетельствующие о роли нарушений обмена углеводов у ребенка и осложнений беременности у матери в возникновении экссудативно-катарального диатеза [Нефедьева Г. Н., 1972].

АЛЛЕРГИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Очевидно, одним из проявлений иммунологических нарушений, протекающих по типу феномена Шварцмана, является геморрагический синдром, встречающийся у детей раннего возраста довольно редко. Он может проявляться как мелкоточечными кровоизлияниями в коже и слизистых, пуповинным кровотечением, так и кровоизлияниями во внутренние органы [Поттер Э., 1975]. Описаны случаи внезапной смерти детей в первые часы и сутки после рождения, напоминающие анафилактический шок и сопровождающиеся геморрагиями в легких и гиперплазией тимико-лимфоидной системы. Предполагается возможная роль инфекции в возникновении таких состояний, однако в половине наблюдений причину заболевания установить не удается [Брызгунов И. П., 1969; Sultana Z. et al., 1971].

У детей в возрасте до одного года геморрагические проявления известны как синдром Гассера, Эллерса-Данлоса и т. п.,

которые сочетаются с признаками нарушения обмена полисахаридов и напоминают феномен Шварцмана в связи с частым возникновением острой почечной недостаточности, гемолитической анемии, тромбоцитопении [Папаян А. В., 1971; Райцына Л. М., 1972].

На наш взгляд, представлению об аллергической реакции на полисахаридные антигены в какой-то мере соответствуют особенности иммунограммы при мелкоточечных кровоизлияниях в коже лица у 9 детей, родившихся без признаков гипоксии и без применения каких-либо оперативных вмешательств во время родов (табл. 67). Обращает на себя внимание достоверно более высокая, чем в контрольной группе, активность сывороточной ГЛ ($p < 0,001$). Число лимфоцитов в пуповинной крови этих новорожденных также было больше обычного ($p < 0,01$). Эти изменения показателей иммунологической реакции сочетались со значительным увеличением ВАР НбА — $+11,1\%$. Увеличению показателей иммунологической реакции не сопутствовало уменьшение количества полисахаридных антигенов в крови, что отличает это состояние от иммунитета.

ТАБЛИЦА 67

Иммунограмма при мелкоточечных кровоизлияниях в коже новорожденных

Показатели	Контрольная группа	Мелкоточечные кровоизлияния
Число лимфоцитов в 1 мм ³ крови	5,2±0,14	6,3±0,37
Активность сывороточной ГЛ	11,9±0,91	16,1±0,54
ВАР НбА	+4,5±0,56	+11,1±1,12
КМПС сыворотки крови	3,4±0,12	3,4±0,32
Титр антител α и β	2,0±0,19	1,9±0,26
КМПС в элюатах с эритроцитов	6,8±0,70	6,1±0,65
КАИР	1,5±0,05	1,9±0,12

На таком фоне трансплацентарное кровотечение, которое иногда может достигать 15—16 мл крови [Jasiewicz A. et al., 1974], очевидно, выполняет роль разрешающей дозы антигена и вызывает геморрагические процессы по типу феномена Санарелли-Шварцмана. Не случайно, на наш взгляд, не было ни одного случая сочетания мелкоточечных кровоизлияний с состояниями, протекающими по типу иммунологического паралича. Сочетание с желтухой новорожденных отмечено только у 3 из 9 детей.

Из числа дополнительных биологических факторов, способствующих изменению иммунологического статуса новорожденных

этой группы, отмечались совместимые для плода сочетания крови (8), возраст первобеременных 20—25 лет (7) и большая масса тела новорожденного (6).

Вероятно, значение выявленных особенностей иммунограммы при мелкоточечных гемorragиях в коже можно было бы оценить, только проследив за развитием и состоянием такой группы детей в течение длительного времени.

Таким образом, некоторые отклонения от нормального течения периода новорожденности сочетаются с изменением иммунологического состояния ребенка в момент рождения. Каждое отклонение от нормального состояния характеризуется специфическими изменениями иммунограммы, составленной из показателей пуповинной крови, что может быть использовано не только в плане прогноза отклонений в развитии ребенка, но и открывает путь разработки методов коррекции нарушений.

ТАБЛИЦА 68

Частота нарушений течения периода новорожденности в зависимости от величины КАИР

Течение периода новорожденности	Величина КАИР			Достоверность различий χ^2
	до 1,5	1,5—2,5	2,6 и более	
Без осложнений	13—23,2%	23—31,5%	2—25,0%	10,44 $p < 0,01$ 10,81 $p < 0,001$ 4,66 $p < 0,05$
Желтуха новорожденных	20—35,7%	33—45,2%	6—75,0%	
Респираторные нарушения	14—25,0%	4—5,5%	—	
Гнойно-септические заболевания	13—23,2%	3—4,1%	—	
Нарушения мозгового кровообращения	7—12,5%	2—2,7%	—	
Мелкоточечные кровоизлияния	3—5,4%	6—8,2%	1—12,5%	
Всего*	56—100%	73—100%	8—100%	

* Количество различных видов нарушений больше числа наблюдений в связи с тем, что у 12 новорожденных отмечались сочетания их.

В табл. 68 представлены данные о частоте различных отклонений от нормального течения периода новорожденности в зависимости от величины коэффициента адекватности иммунологической реакции (КАИР) по пуповинной крови. Самые серьезные нарушения состояния новорожденного, протекающие с недостаточностью иммунологической реакции, достоверно чаще встречаются при величине КАИР менее 1,5.

Как показал анализ наших данных, с величиной КАИР связано также первоначальное уменьшение массы тела в периоде новорожденности. Так, при потере менее 5% массы тела (36 наб-

людений) КАИР был равен $1,6 \pm 0,03$, при потере, равной 5—10% (93 наблюдения), КАИР — $1,5 \pm 0,08$, при потере более 10% (8 наблюдений) этот показатель был равен $1,8 \pm 0,12$, причем он увеличивался за счет уменьшения содержания КМПС в сыворотке крови в среднем до 2,9 ед.

Эти данные подтверждают роль дефицита углеводов, тормозящего процессы окисления высших жирных кислот и способствующего неблагоприятной динамике массы тела новорожденного. Очевидно, по величине КАИР можно прогнозировать отклонения в динамике массы тела и рекомендовать соответствующую коррекцию питания, могущего повлиять, как полагают педиатры, на величину снижения и скорость восстановления массы тела новорожденного.

В заключение обсуждения иммунологического статуса новорожденного следует остановиться еще на одном выявленном нами достоверном факте: при анемии беременных девочки рождались в $60,9 \pm 3,81\%$ случаев, в то время как при неосложненной беременности только в $45,5 \pm 1,26\%$ случаев.

Из данных литературы известно, что под влиянием некоторых неблагоприятных воздействий изменяется соотношение новорожденных по полу. Так, возрастает число девочек у первородящих в возрасте 30 лет и старше, резко уменьшается число мальчиков в группе часто беременеющих женщин [Singhal A., 1975].

Пока еще трудно объяснить факты подобного рода. Можно лишь предполагать, что в основе этого явления лежат метаболические особенности процессов взаимоотношения матери и плода, зависящие от пола последнего. Вероятно, мужские зародыши в неблагоприятных условиях погибают и элиминируются на ранних — доклинических — стадиях развития беременности, так как чувствительность к повреждающим факторам у мужских организмов выше. Это касается и иммунологической системы: мальчики при гемолитической болезни погибают в 2 раза чаще, чем девочки [Персианинов Л. С. и др., 1973].

Нельзя исключить и другой фактор в распределении полов у потомства. Как известно, у зародыша морфологически закладываются все эмбриональные структуры для обоих полов, они существуют одновременно в течение некоторого времени на ранних стадиях эмбриогенеза. Дифференцировка гонад — это не превращение одного компонента в другой, а постепенное преобладание одного и регрессия другого. В экспериментах для инверсии пола используют не только гормональные воздействия. Потомство преимущественно одного пола удается получить различными стрессорирующими воздействиями [Алтанец С. И., 1978; Иберт Дж., 1968; Бодмер Ч., 1971]. В таких случаях дифференцировка пола становится независимой от хромосом.

При анемии беременных в организме женщины, как отмечалось ранее, накапливаются значительные количества

полисахаридных соединений в крови и тканях, нередко — с самых ранних стадий развития беременности, что, возможно, неблагоприятно отражается на дифференцировке гонад. Однако нельзя исключить и другое предположение: не является ли женский пол плода и связанные с ним метаболические особенности взаимоотношений матери и плода предрасполагающими факторами для формирования иммунологического паралича материнского организма. Несомненно, эти вопросы требуют глубокого специального изучения.

В целом, фактические данные, изложенные в этой главе, свидетельствуют о том, что сопряженность иммунологических процессов в организмах матери и плода, выявляемая при сопоставлении показателей иммунограммы новорожденного с типом нарушений процессов у матери во время беременности, открывает пути для разработки методов медикаментозной антенатальной профилактики ряда заболеваний у детей. Применение в повседневной клинической практике рекомендаций по определению наиболее благоприятного времени для зачатия (сезон, интервал между беременностями, иммунологический статус женщины вне беременности), а также своевременное, в доклинической стадии, подавление усиленной иммунологической реакции материнского организма во время беременности, могут быть весьма эффективной профилактикой наиболее тяжелых заболеваний новорожденного, протекающих с недостаточностью иммунологической реакции — респираторных нарушений, гнойно-септических заболеваний, нарушения мозгового кровообращения.

Клиническое акушерство — наиболее древняя медицинская специальность, располагающая разнообразными методами лечения и профилактики нарушений беременности, разработанными на основе богатого опыта клиницистов многих поколений и результатов современных достижений медицинской науки.

Вместе с тем в теоретических исследованиях акушеров до настоящего времени отсутствует единый подход к изучению различных осложнений беременности, имеющих совершенно несхожие клинические проявления и потому, как кажется на первый взгляд, разные причины и патогенез. Это порождает обилие гипотез по механизму возникновения нарушений и тормозит дальнейшую разработку методов их прогноза и терапевтических мероприятий.

Своеобразие клинических форм заболеваний и течения многих метаболических процессов во время беременности дает основание искать связи его с влиянием развивающегося плода. Но отсутствие единой теоретической позиции при трактовке фактических данных порождает противоречивые суждения о характере этого влияния. С одной стороны, с «потребностями растущего плода» связывается дефицит определенных субстанций в организме женщины — железа, магния и т. д. С другой стороны, с этими же «потребностями растущего плода» связывают и увеличение содержания гликопротеидов за счет целесообразного усиления их синтеза в печени матери. В то же время общее количество белка, в котором особенно велики «потребности растущего плода», в крови беременных практически не изменяется.

С выделением и развитием трансплантационной иммунологии как самостоятельного научного направления появились теоретические основы для изучения проблем беременности с единых позиций.

Ряд фундаментальных положений трансплантационной иммунологии открывает перспективы для разрешения многих вопросов физиологии и патологии беременности.

Так, в связи с установленным фактом индивидуальных различий организмов внутри вида по тканевым антигенам стало очевидным общебиологическое значение изучения иммунологических процессов на всех стадиях развития беременности начиная с момента оплодотворения. Своеобразие факторов иммуногенеза и морфологических проявлений внутривидовых иммунологических реакций, выявленное при трансплантации тканей, дает возможность по-новому оценить многие процессы во время неосложненной и осложненной беременности. И, наконец, особо важную роль в определении дальнейшего направления исследований во время беременности имеют иммунохимические данные о полисахаридной природе тканевых антигенов.

Изучение иммунологических процессов во время беременности с позиций трансплантационного иммунитета только начинается и находится в периоде интенсивного накопления фактических данных. Вместе с тем с этих позиций уже в настоящее время возможно проследить закономерности ответных реакций, вскрытые отечественными физиологами и проявляющиеся в функции всех систем, в том числе в функции системы иммуногенеза.

Усиленному типу ответа в иммунологических реакциях соответствует состояние иммунитета, когда неадекватное усиление реакции способствует быстрому устранению повреждающего воздействия и сохранению постоянства внутренней среды. Так протекает недонашивание. Парадоксальной фазе ответа соответствует представление об иммунологическом параличе, который характеризуется неадекватно низкими показателями иммунологической реакции и проявляется при анемии беременных и многих формах дерматозов беременных. «Ультрапарадоксальный» ответ в иммунологических процессах регистрируется при анафилактическом шоке, когда в ответ на незначительное повторное воздействие развивается реакция чрезвычайной силы с выраженным участием вторичных патогенетических механизмов. В акушерской клинике это состояние известно как эклампсия.

Последовательная смена типов ответных реакций — от усиленного ответа до «ультрапарадоксального» — прослеживается по самым общим клиническим данным о характере осложнений беременности в различные ее сроки.

В начале беременности, как правило, не бывает ни анемии, ни эклампсии, нарушения протекают в основном в связи с развитием иммунитета, когда при полном здоровье женщины изгоняется плодное яйцо. Только в середине беременности в большинстве случаев развиваются анемия и дерматозы — типичные внешние проявления ареактивности при трансплантации органов и тканей. По данным П. Ф. Здродовского, период ареактивности в иммунологических процессах длится около 60 дней, примерно такую же продолжительность чаще всего имеет анемия беременных. И, наконец, только в конце беременности может возникнуть эклампсия — типичная анафилактическая реакция, значительно превышающая степень воздействия и протекающая с участием многих систем организма.

Первый тип нарушения течения беременности, характеризующийся неадекватным усилением иммунологической реакции, может развиваться в любом сроке беременности, но последующие стадии неадекватной ответной реакции раньше определенного срока не возникают. Смена типов ответных реакций не всегда проявляется клинически, они выявляются обязательно только при специальной оценке иммунологического состояния. Поэтому все те способствующие факторы, которые вызывают угрозу недонашивания, играют роль в возникновении нарушений других

типов — иммунологического паралича (анемии) и аллергии (токсикозов отечно-нефротического ряда).

С позиций трансплантационной иммунологии уже сегодня по-иному можно выделять группы риска среди беременных и выработать рекомендации для оптимального времени вынашивания беременности в каждом наблюдении. В этом плане большое значение имеет оценка исходного иммунологического состояния. Обследование женщин вне беременности, особенно при отягощенном акушерском анамнезе, позволяет с большой долей вероятности прогнозировать характер течения беременности в дальнейшем. Наилучшие исходы беременности отмечаются при зачатии на фоне небольших величин показателей РО и КАИР, что зарегистрировано в весенние месяцы и при интервале между беременностями не менее 2 лет.

В связи с менее благоприятным исходным иммунологическим статусом требуют тщательного контроля за состоянием беременные с I(O) и II(B) группами крови и женщины, у которых зачатие наступило в период с июля по сентябрь. Подтверждаются данными иммунологического обследования общеизвестные положения о том, что неблагоприятную роль играют экстрагенитальные заболевания инфекционно-аллергического характера и возраст первобеременных старше 30 лет.

Создание оптимального иммунологического фона перед началом беременности возможно достигнуть терапевтическими средствами. Как показали наши данные, подавление усиленной иммунологической реакции в середине менструального цикла инфузией полиглобулина, а также устранение персистенции полисахаридных антигенов при привычном недонашивании назначением тиоловых соединений дает весьма обнадеживающие результаты.

Во время беременности мы рекомендуем частое повторное обследование по комплексной иммунограмме с определением коэффициента адекватности иммунологической реакции, которое позволяет выявить все типы нарушения иммунологических процессов в доклинической стадии. Особенно важно обследование женщин в определенные — критические — периоды развития беременности, когда возможно возникновение осложнений определенного характера.

Обследование по сокращенному варианту иммунограммы, который описан в настоящем издании, доступно для выполнения в любом городском родовспомогательном учреждении. В сельской местности при определении групп риска можно ориентироваться на показатели СОЭ, уменьшение которой совпадает с усилением гиалуронидазной активности сыворотки крови, увеличение — с накоплением полисахаридных антигенов во внутренней среде организма.

Нам представляется наиболее перспективной разработка путей коррекции иммунологических нарушений репродуктивных процессов по намеченным трем направлениям.

При угрозе недонашивания (и при иммунологическом бесплодии) наиболее эффективным оказался метод подавления реакции избытком антигенов — инфузией больших доз полиглобулина, к которой, однако, имеются противопоказания, описанные в гл. 6.

Возможно также применение других средств, ингибирующих активность гиалуронидазы.

При анемии беременных, протекающей на фоне недостаточности реакции, положительные результаты дает применение средств, стимулирующих активность ферментов — железо-декстрановые препараты, диета с достаточным количеством поваренной соли, в конце беременности возможно применение унитиола.

При токсикозах отечно-нефротического ряда, когда в организме беременной накапливаются в избытке продукты частичной деградации антигенов, основными средствами воздействия мы считаем препараты, содержащие сульфогруппы. Требуется дальнейшего изучения возможность применения гепарина при токсикозах беременных. В конце беременности при нефропатии хороший эффект дает применение унитиола, который не только способствует элиминации антигенов, но и вызывает начало родовой деятельности через 1—2 нед после начала лечения.

Все перечисленные и рекомендуемые нами средства, естественно, не исключают возможности одновременного или последовательного применения других средств, хорошо известных акушерам и назначаемых при осложнениях беременности не менее обоснованно.

Высказать соображения, изложенные в настоящей монографии, оказалось возможным только потому, что в результате трудоемких и сложных исследований отечественных и зарубежных акушеров и иммунологов накопилось большое число фактических данных, освещающих многие стороны иммунологических взаимоотношений организмов матери и плода в процессе неосложненной и осложненной беременности. Однако пока далеки от разрешения не только вопросы патогенетического лечения, но и детали механизма возникновения различных иммунологических нарушений во время беременности.

С этой точки зрения требуют дальнейшего углубленного изучения различные стороны метаболизма полисахаридов при неосложненной беременности, при основных типах осложнений, а также при таких мало изученных нарушениях, как многоводие, гепатопатии беременных и пр.

Для дальнейшего обоснованного общими положениями патофизиологии подхода к изучению иммунологических нарушений во время беременности и определения адекватности реакции требуют разработки методы точной регистрации полисахаридных антигенов в организме в клинических условиях. Разрешение этих вопросов зависит от успеха иммунохимии.

Использование косвенных методов определения антигенов в организме специалистам теоретической иммунологии может показаться спорным. Вместе с тем в наших теоретических исследованиях выявился важный прикладной аспект такого рода подхода, и иммунограмма с косвенным определением количества антигенов в организме показала себя на практике как весьма чувствительный и точный метод для характеристики состояния организма. В течение ряда лет в лаборатории ведется диспансерный прием женщин с тяжелыми нарушениями течения беременности и отягощенным акушерским анамнезом. При среднем количестве обращений в год, равном примерно 2000, благоприятные исходы беременности зарегистрированы в 92,4%, что, как нам кажется, является основанием для рекомендации метода в широкую клиническую практику.

Опыт применения комплексной иммунограммы с вычислением коэффициента адекватности иммунологической реакции (КАИР) для оценки состояния новорожденного свидетельствует о том, что метод весьма информативен при определении типа нарушений иммунологических процессов в организме ребенка в момент рождения. Установлено, что к концу внутриутробного периода возможно формирование тех же основных типов нарушений функции системы иммуногенеза плода, которые выявляются в организме взрослого под влиянием различных доз антигена.

Усиленному типу ответа в иммунологических реакциях новорожденного соответствует состояние иммунитета, проявляющееся быстрым разрушением материнских клеток крови в сосудистом русле ребенка. Клиническое проявление этого процесса — так называемая физиологическая желтуха новорожденных.

По типу иммунологического паралича — неадекватно низкие показатели реакции — изменен иммунологический статус ребенка при многих серьезных заболеваниях периода новорожденности: при респираторных нарушениях, гнойно-септических заболеваниях, нарушении мозгового кровообращения.

Вероятно, типичный иммунологический статус аллергии может быть выявлен при некоторых состояниях новорожденного, протекающих с геморрагическим синдромом, что характерно для аллергических реакций на полисахаридные антигены.

Определение типа нарушений иммунологического состояния, регистрируемого в момент рождения по показателям пуповинной крови, позволяет проводить профилактику заболеваний новорожденных в доклинической стадии всеми существующими сегодня в арсенале неонатологов неспецифическими методами. С точки зрения антенатальной профилактики нарушений иммунологических процессов особое значение имеет своевременное лечение изменений иммунологического статуса беременной. Опыт показал, что в диспансерной группе наших наблюдений, где чаще всего в доклинической стадии угрозы недонашивания применялись методы подавления реакции (аллотрансплантация,

инфузии полиглобулина), у новорожденных не встречались заболевания, характеризующиеся недостаточностью иммунологической реакции, в частности, гнойно-септические заболевания.

Очевидно, угнетению иммунологических процессов во внутриутробном периоде более всего способствует увеличение показателей реакции у матери в различные сроки беременности. И потому все те факторы среды и биологические особенности организма, которые вызывают усиление иммунологической реакции у матери (малый интервал между беременностями, заболевания инфекционно-аллергического характера, зачатие в летне-осенние месяцы и пр.), следует, в первую очередь, относить к факторам риска для плода и новорожденного.

Нельзя исключить, что перенесенное в антенатальном периоде неадекватно сильное воздействие тканевых антигенов матери и сформировавшееся к моменту рождения отклонение от нормального иммунологического состояния ребенка отражается на развитии организма в последующие годы, на особенностях возникающих в дальнейшем заболеваний.

Постоянное влияние тканевых антигенов матери в течение всего антенатального периода способствует раннему развитию и функциональному созреванию соответствующих компонентов системы иммуногенеза. Однако, увеличение дозы поступающих к плоду антигенов в неблагоприятных условиях может вызвать не только функциональные изменения, но и отразиться на морфообразовательных процессах.

Из 3 известных типов отклонений от нормального функционального состояния наибольшую продолжительность имеет фаза парадоксального ответа — иммунологический паралич. Длительное подавление функции системы, вероятно, более всего отражается на морфологических процессах. В связи с этим в дальнейшем может надолго сохраниться предрасположенность к определенным заболеваниям, протекающим с недостаточностью иммунологической реакции.

Разработанный нами метод оценки иммунологического состояния организма применим не только при обследовании беременных женщин и новорожденного ребенка. Изучение иммунологических аспектов репродуктивной функции животных с использованием иммунограммы и вычислением КАИР подтверждает общебиологическое значение закономерностей, положенных в основу определения адекватности иммунологической реакции.

Результаты обследования сельскохозяйственных животных, проведенного нами совместно с сотрудниками Сибирского института животноводства СО ВАСХНИЛ, говорят об информативности метода и позволяют выявить существенные изменения в иммунологическом состоянии животных при нарушении репродуктивных процессов. Применяв комплексную иммунограмму с определением соотношения РО:АГ, мы установили, что усиление иммунологической реакции в период овуляции приводит к бесплодию животных. Так, в группе здоровых животных перед

осеменением, оказавшимся эффективным, КАИР был равен $5,5 \pm 0,43$, при бесплодии этот показатель равнялся $9,5 \pm 1,09$ (различия достоверны при $p < 0,001$).

Необходимость определения адекватности иммунологической реакции организма очевидна не только при оценке течения репродуктивных процессов человека и животных. В клинике общей патологии трактовка характера иммунологического процесса без определения адекватности реакции нередко препятствует развитию исследований в нужном направлении. Иллюстрацией сказанному могут служить данные о терапии некоторых форм иммунопатологии.

Так, общеизвестно, что к категории тяжелых страданий человека относятся заболевания, расцениваемые как гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ): многие дерматозы, лекарственная аллергия, сезонный насморк, бронхиальная астма, инфекционные заболевания с гранулематозным типом поражений и пр. [Купчинская Ю. К., 1966; Авербах М. М. и др., 1974; Райка Э., 1966]. Как правило, они характеризуются большой продолжительностью и мало утешительными результатами лечения.

Скорость течения процесса и отсутствие выраженных генерализованных проявлений при ГЗТ не соответствуют представлению об анафилаксии, и все большее число исследователей отказывается от термина «гиперчувствительность», называя процесс «реакцией замедленного типа — РЗТ» [Адо В. А., 1974; Lawrence H. S., 1956]. Более того, по данным последних лет при таких заболеваниях удастся выявить признаки недостаточности иммунологической реакции, а не повышения ее.

Основным специфическим методом лечения этой группы заболеваний считается десенсибилизация соответствующим антигеном. Однако, результаты такой терапии, как отмечает Э. Райка, не всегда удовлетворительны, нередко введение малых доз антигена приходится применять месяцами. Кроме того, в процессе выявления специфического антигена проводится масса иммунологических воздействий на организм, которые вряд ли остаются без последствий.

Механизм специфической десенсибилизации недостаточно ясен, что затрудняет разработку аналогичных методов лечения. Вместе с тем, как показали наши данные, обследования вне беременности женщины, страдающих такого рода патологией, иммунологический статус при перечисленных выше заболеваниях характеризуется, как правило, неадекватно низкими показателями реакции. Поэтому можно думать, что введение малых доз антигена, широко применяемое для десенсибилизации, обычно оказывает иммунизирующий эффект, стимулируя начальные этапы иммунологической реакции с усилением активности ферментов, что и приводит к улучшению общего состояния больного. Не случайно, на наш взгляд, Э. Райка отмечает, что между процессами десенсибилизации и иммунизации нельзя провести четкой границы. Надо полагать, что эффективность применения

малых доз антигена в лечении нарушений иммунологического состояния при перечисленных заболеваниях зависит прежде всего от исходного уровня показателей иммунологической реакции.

Наши результаты обследования больных типичными «аллергодерматозами», обобщенные в диссертационной работе Л. С. Замогиной (1975), говорят о том, что основной тип нарушения иммунологического состояния при этих заболеваниях соответствует представлению об иммунологическом параличе. Применение малых доз соответствующего антигена могло бы, вероятно, усилить реакцию организма. Мы шли другим путем: при малых величинах показателя реакции применение унитиола оказывалось весьма эффективным методом лечения. Неудачи в терапии отмечались чаще всего в тех наблюдениях, где больные одновременно с инъекциями унитиола продолжали принимать средства, обычно назначаемые дерматологами при такой патологии и, возможно, воздействующие на факторы иммуногенеза диаметрально противоположно, понижая показатели реакции.

В части случаев, когда при обследовании больных «аллергодерматозами» в иммунограмме более отчетливо выявлялась персистенция антигенов на фоне показателей реакции, близких к нормальным, хороший эффект оказывало применение сернокислой магнезии. Наиболее успешным такое лечение было у детей дошкольного возраста, которым назначался 25% раствор магнезии для приема внутрь по 1 ложке 2—3 раза в день.

Мы располагаем также некоторыми данными об иммунологическом статусе при бронхиальной астме женщин вне беременности. Особенности иммунограммы при этом заболевании является выраженное повышение содержания несвязанных и связанных полисахаридных субстанций в крови, особенно в элюатах с эритроцитом — 13,6 усл. ед. Суммарный показатель реакции организма мало отличался от такового в контроле, однако соотношение показателей иммунограммы соответствовало состоянию иммунологического паралича. Наши данные о персистенции полисахаридных антигенов при аллергической форме бронхиальной астмы не противоречат данным литературы [Адо А. Д., Федосеева В. К., 1980].

Внутримышечное применение стандартного раствора унитиола в дозе 5,0 мл один раз в сутки в течение 7—10 дней приводило к значительному улучшению состояния больных с полным прекращением приступов удушья на период в 1—1,5 мес.

Таким образом, рекомендуемые нами на основании данных об адекватности реакции средства, направленные на усиление деполимеризации и инактивации персистирующих антигенных субстанций, оказывают тот же эффект, что и существующие методы лечения заболеваний малыми иммунизирующими дозами антигенов, в то же время обладая рядом преимуществ.

И, наконец, в заключение следует остановиться еще на одном вопросе о применении показателя КАИР.

Основу метода оценки течения иммунологических процессов на организменном уровне составляет определение соотношения величин, характеризующих реакцию организма и суммарное количество присутствующих во внутренней среде антигенов (РО:АГ). Конкретные же методики для определения отдельных компонентов иммунологического процесса могут быть различными и меняться в зависимости от методических возможностей исследователя и задач. Следует лишь подчеркнуть, что необходимым условием включения любого теста в комплексную иммунограмму является четкое определение его категории и компонента процесса, который он отражает, а также возможность числового его выражения.

При каждом новом наборе тестов величина КАИР будет иной, однако вне зависимости от абсолютного значения отдельных показателей и их суммы при полном клиническом здоровье человека КАИР остается постоянным. В физиологических условиях при увеличении показателя АГ пропорциональное увеличение показателя РО отражает адекватность иммунологической реакции. Патология возникает только при неадекватной ответной реакции организма на воздействие повреждающего фактора с существенным изменением КАИР в ту или иную сторону.

При нарушениях иммунологического состояния организма, когда величина КАИР отличается от контрольной, следует учитывать не только изменения этого показателя, но и значение суммарных величин РО и АГ в сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе. Это важно потому, что 2 типа нарушений иммунологических процессов — усиленный ответ и аллергия — характеризуются большой величиной показателя реакции, но различаются по количеству присутствующих во внутренней среде антигенов. В то же время одинаковое увеличение содержания антигенов, типичное для состояния иммунологического паралича и аллергии, сочетается в каждом варианте нарушения с различной величиной РО. Это особенно важно учитывать для определения путей коррекции нарушений.

И несмотря на то, что в соответствии с особенностями подбора тестов у каждого исследователя величина КАИР будет иметь свое условное выражение, изменение ее значения будет точно соответствовать типу нарушения иммунологического процесса в том случае, если используемые тесты включены в иммунограмму вполне обоснованно, и каждый показатель имеет отношение к определенному компоненту иммунологического процесса.

- Авербах М. М., Литвинов В. И. Механизмы защиты органов дыхания при заболеваниях легких. — В кн.: Иммунологические аспекты легочной патологии. М., 1980, с. 5—26.
- Алексашина М. И. Предлежание и преждевременная отслойка плаценты. — *Вопр. охр. мат.*, 1961, № 10, с. 54—57.
- Алтанец С. И. Влияние стресса, перенесенного в различном возрасте, на репродуктивную функцию и потомство. — *Акуш. и гин.*, 1978, № 11, с. 66—67.
- Альман А. В. Особенности морфологического состава пунктата крови из слизистой носа у беременных. — В кн.: Вопросы иммунологии в акушерской практике. Новосибирск, 1977, с. 71—77.
- Анашвили А. Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи. М., 1968.
- Андреев Г. В. Современные данные о химии и физиологии фибриногена. — *Успехи совр. биол.*, 1974, № 1, с. 51—67.
- Артемьев В. И. Влияние сероводородных мацестинских ванн на антиоксидескую функцию печени детей, больных экземой и нейродермитом. — *Сов. мед.*, 1970, № 10, с. 150—160.
- Аршавский И. А. Очерки по возрастной физиологии. М., 1967.
- Аршба Г. М. К механизму действия лимфоцитов в реакциях типа трансплантационного иммунитета. — В кн.: Беременность и трансплантационный иммунитет. Новосибирск, 1975, с. 64—68.
- Афонина Л. Г., Михайлова З. М., Граценкова З. П. и др. Влияние пеллоидов на беременных на клиникоиммунологические особенности новорожденных. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 11, с. 27—30.
- Ахтамов М. А., Сидикова К. А. Изучение биологических свойств стафилококков, выделенных у детей, страдающих острыми кишечными заболеваниями. — *Вестн. АМН СССР*, 1974, № 10, с. 55—57.
- Бадюк Е. Е. Содержание фетального гемоглобина в крови новорожденных. — *Вопр. охр. мат.*, 1961, № 1, с. 37—43.
- Бажора Ю. И. Фагоцитарная активность макрофагов и состояние мембран лизосом клеток селезенки в условиях воздействия микроэлементами. — В кн.: Иммунология и аллергия. Киев, 1975, с. 45—48.
- Бакишев Н. С. Биохимические изменения в матке в динамике беременности и родов. — В кн.: Труды XII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 106—114.
- Бакишев Н. С., Чендей В. М. Содержание фракции серы, тиоловых групп, серотонина в сыворотке крови и катехоламинов в моче при нормальной беременности и осложненной нефропатией. — *Акуш. и гин.*, 1973, № 9, с. 5—9.
- Белицер В. А., Варецкая Т. В. Фибриноген и фибрин: строение молекул, самосборка волокон. — *Успехи совр. биол.*, 1975, № 1(4), с. 5—21.
- Берман В. М., Славская Е. М. О стимуляции неспецифической резистентности организма при помощи эндотоксина кишечной палочки. — В кн.: Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии. Л., 1970, с. 92—105.
- Бодяжина В. И., Кравкова Е. В. Некоторые данные о течении родов и состоянии новорожденных при анемии беременных. — *Сов. мед.*, 1958, № 2, с. 32—35.
- Бодяжина В. И. О критических периодах развития плода человека. — В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного. М., 1966, с. 31—41.
- Бокариус Л. В., Головачев Г. Д. Взаимосвязь невынашивания беременности, групп крови АВО-системы и возраста матери. — В кн.: Труды III Всеросс. съезда акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 97—99.
- Бондаревская Л. Ф., Бронская А. В., Соколовская И. И. Вызывание овуляции веществом, не дающим иммунного ответа. — В кн.: Труды IV междунаро. симпозиума по иммунологии репродукции. София. 1979, с. 476—481.
- Брехман Г. И., Кашманова Г. Н., Сперанский Н. Н. Реакция половых органов белых крыс при пневмонии в остром периоде и в процессе выздоровления. — В кн.: Антенатальная охрана плода. Иваново, 1974, с. 71—78.

- Брондз Б. Д.** Иммунологическое распознавание и механизмы тканевой несовместимости и гиперчувствительность замедленного типа в реакциях *in vitro*. — В кн.: Клеточные основы иммунитета. Новосибирск, 1972, Т. 2, с. 45—58.
- Брызгунов И. П.** О побочных реакциях при лечении стероидными гормонами и возможных осложнениях (обзор). — *Вопр. охр. мат.*, 1965, № 9, с. 42—49.
- Брызгунов И. П.** Внезапная смерть детей раннего возраста (обзор литературы). — *Вопр. охр. мат.*, 1969, № 9, с. 61—66.
- Бурмакин В. В.** К изучению свертывающей и противосвертывающей систем крови матери и плода при поздних токсикозах беременности. — *Педиатр., акуш. и гин.*, 1965, № 4, с. 19—22.
- Бусыгина Н. Г.** Влияние кортизона на некоторые иммунологические показатели при экспериментальной стрептококковой инфекции у кроликов. — *Пат. физиол.*, 1966, № 2, с. 83—84.
- Бычков В. И.** О гиалиновых мембранах в легких новорожденных. — *Акуш. и гин.*, 1960, № 5, с. 56—62.
- Бычков С. М.** Специфические мукоиды организма человека и животных. — *Успехи совр. биол.*, 1957, № 1, с. 3—18.
- Василевская Н. Л., Пунченко Н. А.** Влияние внутриутробной гипоксии на состояние пигментной функции печени новорожденных детей. — *Вопр. охр. мат.*, 1966, № 1, с. 20—23.
- Василейский С. С.** Вопросы протеинологии эмбриогенеза. — В кн.: *Очерки по физиологии плода и новорожденного*. М., 1966, с. 41—53.
- Васильева З. Ф., Крачковская М. В.** О значении лейкоцитарной несовместимости матери и плода в патологии новорожденного. — *Педиатрия*, 1975, № 5, с. 27—30.
- Верещагина Г. В.** Содержание гликогена в лимфоцитах больных хроническим лимфолейкозом. — *Пробл. гематол.*, 1968, № 3, с. 18—22.
- Владимирова Н. И.** Беременность и роды у первородящих старше 30 лет. — *Акуш. и гин.*, 1965, № 5, с. 80—83.
- Волкова Л. С.** Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода. М., 1970.
- Волкова Л. С.** Иммунологические аспекты бесплодия в браке. В кн.: *Труды III Всерос. съезда акушеров-гинекологов*. М., 1973, с. 132—139.
- Волкова Л. С., Мастерняк Т. Б., Богданова Н. Б. и др.** Роль антилейкоцитарных антител в иммунопатологии беременности (экспериментальное исследование). — *Акуш. и гин.*, 1975, № 1, с. 19—23.
- Волкова О. В., Пекарский М. И.** Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М., 1976.
- Гармашева Н. Л.** Плацентарное кровообращение. Л., 1967.
- Гительзон И. И., Терсков И. А.** Эритрограммы как метод клинического исследования крови. Красноярск, 1959.
- Гительзон И. И., Терсков И. А.** Факторы, влияющие на стойкость эритроцитов в сосудистом русле. — В кн.: *Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов*. Красноярск, 1961. В. 2, с. 169—213.
- Глемжа А. А.** Механизм действия флавиновых ферментов. — В кн.: *Коферменты*. М., 1973, с. 157—176.
- Глухман С. И.** Глютацион и сульфгидрильные группы крови при пневмонии у недоношенных детей первых двух месяцев жизни. — *Вопр. охр. мат.*, 1971, № 5, с. 83—84.
- Говалло В. И.** О взаимоотношениях сывороточных и клеточных показателей иммунитета при беременности. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 1, с. 12—16.
- Говалло В. И.** Трансплантация тканей в клинике. М., 1979.
- Говорухина Е. М.** Десенсибилизирующая терапия при синдроме альгодисменореи. — В кн.: *Труды III съезда акушеров-гинекологов РСФСР*. М., 1973, с. 257—259.
- Головачев Г. Д., Слозина Н. М.** АВО-система и различные клинические формы токсикозов беременных. — *Акуш. и гин.*, 1973, № 12, с. 20—23.
- Гольдштейн Л. М.** Роль сопутствующих заболеваний в патогенезе некоторых аллергических зудящих дерматозов у детей. — *Вопр. охр. мат.*, 1971, № 10, с. 86—87.

- Гольцман Г. В.* О некоторых новых теоретических предпосылках к исследованию механизма образования антител. — Успехи совр. биол., 1976, № 2/5, с. 252—264.
- Горизонтов П. Д.* Реактивность сосудистой системы при беременности и значение фактора сенсбилизации. — В кн.: Проблема реактивности и шока. М., 1952, с. 213—216.
- Горизонтов П. Д.* Гомеостаз, его механизмы и значение. — В кн.: Гомеостаз. М., 1976, с. 5—23.
- Гостев В. С.* Химия специфического иммунитета. М., 1959.
- Гребенников Е. П.* Влияние микроэлементов на морфологию белой крови новорожденных, родившихся у матерей с поздним токсикозом беременных. — Вопр. охр. мат., 1971, № 11, с. 85—85.
- Грибова И. А.* К вопросу о содержании форменных элементов в крови, взятой из различных сосудов. — Лаб. дело, 1975, № 9, с. 530—532.
- Гриджик Л. П.* О репродуктивной функции женщин в зависимости от гомо- и гетероспецифичности брака. — В кн.: Труды III съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1973, с. 99—101.
- Грязнова И. М., Болховитинова Л. М., Второва В. Г.* К вопросу о клинике и морфологии диабетической эмбриопатии. — Вопр. охр. мат., 1972, № 11, с. 22—27.
- Гулюк Н. Г.* Сезонность и суточная ритмика родов у женщин. Зависимость некоторых осложнений в родах от суточной ритмики родовой деятельности. — Акуш. и гин., 1961, № 6, с. 45—49.
- Гуртовой Л. Е.* Поздний токсикоз беременности в климато-географических условиях сухих субтропиков. — В кн.: Труды X Всесоюзн. съезда акушеров-гинекологов. М., 1961, с. 138—138.
- Данченко А. Г., Плотникова Н. М., Турковская Н. Н.* Сопоставление некоторых гематологических показателей капиллярной и венозной крови. — Лаб. дело, 1975, № 9, с. 532—534.
- Добровольская Л. В., Денисенко Ж. М.* Физические факторы в комплексном лечении ранних токсикозов беременных. — Акуш. и гин., 1977, № 6, с. 23—24.
- Друкарев И. Л.* Аллергическая реакция в печени под влиянием гомологичного плацентарного белка. — В кн.: Поздние токсикозы беременности. М.; Л., 1955, с. 33—43.
- Дульцин М. С., Лорие Ю. И.* Клиника и лечение аутоиммунных гемолитических анемий. — Вопр. охр. мат., 1962, № 8, с. 6—12.
- Ермольева З. В., Вайсберг Г. Е.* Антибиотики и стимуляция иммунологической реактивности при внутренних болезнях. — Клини. мед., 1975, № 1, с. 3—9.
- Ерохин В. В.* Сурфактантная система легкого. — Арх. пат., 1973, № 9, с. 3—10.
- Ефимов М. И.* Проблема взаимодействия между трансплантатом и реципиентом при гомопластике у млекопитающих. — Успехи совр. биол., 1964, № 1(4), с. 131—149.
- Жученко П. Г.* Об особенностях течения беременности и родов у часто беременеющих женщин. — Вопр. охр. мат., 1965, № 12, с. 55—57.
- Закиров И. З., Маметова У. Э.* Вопросы клиники и лечения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. — Акуш. и гин., 1969, № 9, с. 50—54.
- Закиров И. З., Меликулов Х. М., Фейгина О. М.* Особенности клинических проявлений поздних токсикозов беременных. — Акуш. и гин., 1970, № 7, с. 21—24.
- Замогильная Л. С.* Дерматозы беременных. Некоторые замечания к классификации. — В кн.: Вопросы адаптации системы мать—плод. Новосибирск, 1973, с. 64—74.
- Зарецкая Ю. М.* Иммунологическая тактика при пересадке органов. — В кн.: Иммунологические аспекты трансплантации. М., 1971, с. 13—22.
- Зарецкий И. И.* Водный обмен при гетеротрансфузионном шоке и в условиях переливания изогенной крови. — В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, с. 385—388.

- Здродовский П. Ф.** О физиологических стереотипах защитных механизмов организма. — В кн.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М., 1963, с. 3—8.
- Здродовский П. Ф.** Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М., 1963.
- Здродовский П. Ф., Гурвич Г. А.** Физиологические основы иммуногенеза и его регуляция. М., 1972.
- Здродовский П. Ф.** Важнейшие итоги новейших исследований в области риккетсиозов, их эпидемиологии и профилактики и последние данные по регуляции иммуногенеза. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 12, с. 67—71.
- Иванов И. И.** Обмен веществ при различных функциональных состояниях организма. — В кн.: Введение в клиническую биохимию (основы патофизиологии). Л., 1969, с. 24—30.
- Иванов И. П., Антипина Н. Н.** Этиология и патогенез недонашивания беременности (обзор литературы). — Вопр. охр. мат., 1966, № 1, с. 77—81.
- Иванов И. П., Балака Ю. Д., Красильникова А. Я. и др.** Лечение железодефицитной анемии беременных фербитолом и влияние его на плод. — Вопр. охр. мат., 1971, № 2, с. 54—57.
- Иванов И. П., Федосова Г. Ф.** Дерматозы беременных. — Вопр. охр. мат., 1979, № 11, с. 60—62.
- Идельсон Л. И.** Деструкция эритроцитов и гемоглобина. — В кн.: Гемолитические анемии. М., 1975, с. 32—37.
- Ильин В. И., Лагодский Я. В.** Влияние полиглобулина на кислотный гемолиз эритроцитов. — В кн.: Актуальные вопросы патофизиологии. Каунас, 1976, с. 60—61.
- Ишимова Л. М.** Медленно реагирующая субстанция и аллергия. — Пат. физиол., 1968, № 3, с. 80—86.
- Калугина М. А.** К вопросу о проницаемости плаценты (проницаемость плаценты при асфиксии). — Акуш. и гин., 1965, № 4, с. 21—25.
- Карпейский М. Я., Браунштейн А. Е.** Коферменты и их роль в каталитическом действии ферментов. — В кн.: Коферменты. М., 1973, с. 7—12.
- Карташева В. Е., Балака Ю. Д.** Влияние салицилатов на систему крови плода и новорожденного в эксперименте. — Акуш. и гин., 1976, № 3, с. 11—15.
- Кирпатовский И. Д.** Зарубежный опыт трансплантации органов. М., 1968.
- Кирпатовский И. Д., Быкова Н. А.** Пересадка почки (экспериментальные и биологические основы). М., 1969.
- Кирпатовский И. Д., Елтонская Г. А., Станиславский Е. С. и др.** Действие бактериального иммунодепрессанта на клеточный состав периферической крови и паренхиматозные органы мышей. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 12, с. 13—16.
- Кишов М. Г.** Иммунологические аспекты воспалительных поражений сосудов. — Пат. физиол., 1974, № 3, с. 30—36.
- Ковалев И. Е., Сергеев П. В.** Вилочковая железа и иммунитет. — В кн.: Актуальные проблемы пересадки органов. М., 1974, с. 54—77.
- Козинер В. Б.** Механизм физиологического действия полиглобулина. — Пробл. гематол., 1965, № 10, с. 18—22.
- Коньшев В. А.** Химическая природа и систематика веществ, регулирующих процессы роста тканей животных. — Успехи совр. биол., 1976, № 2, с. 258—273.
- Космарская Е. Н., Кловский Б. Н.** Действие асфиксии на развивающийся мозг. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 3, с. 59—69.
- Косяков П. Н.** Иммунология изоантигенов и изоантител. М., 1965.
- Кравцова Г. Б.** Клиническая оценка некоторых показателей водно-электролитного обмена при поздних токсикозах беременности. — Акуш. и гин., 1966, № 9, с. 24—26.
- Кретович В. Л.** Введение в энзимологию. М., 1974.
- Крицман М. Г., Коникова А. С.** Индукция ферментов в норме и патологии. М., 1968.
- Кулакова Т. А.** Показатели физического развития недоношенных одноплодных новорожденных по материалам родильных домов Омска. — Вопр. охр. мат., 1965, № 4, с. 78—82.

- Кульберг А. Я., Бартова Л. М. Выделение низкомолекулярных фрагментов антител из мочи иммунных кроликов. — *Вопр. мед. химии*, 1963, № 9, с. 514—517.
- Лакин К. М., Шеметов В. Д., Ефимов В. С. и др. Фармакологическая регуляция свертывания крови при пересадке органов и тканей. — В кн.: *Актуальные проблемы пересадки органов*. М., 1974, с. 78—111.
- Лапин Б. А., Яковлева Л. А., Черкович Г. И. и др. Обезьяна — объект медицинских и биологических экспериментов. Сухуми, 1963.
- Левчук В. С. К вопросу о влиянии некоторых факторов производства на иммунологическую реактивность беременных. — В кн.: *Вопросы иммунологии в акушерской практике*. Новосибирск, 1977, с. 58—60.
- Леменова Л. Н. Группоспецифические агглютинобальные свойства эритроцитов в процессе онтогенеза. — *Пробл. гематол.*, 1962, № 6, с. 21—24.
- Лернер Е. Л. Активность гиалуронидазы в крови женщин при доношенной и переношенной беременности и изменения ее под влиянием витаминов С и Р. — *Акуш. и гин.*, 1963, № 5, с. 47—51.
- Лецинский Я. Л., Навроцкий Е. А., Лосев Т. П. Аллергические риниты и ринопатии профессионального происхождения. — В кн.: *Аллергия в клинике и эксперименте*. Киев, 1968, с. 185—187.
- Либов А. Л. Синдром «иммунологического безмолвия». — *Педиатрия*, 1964, № 4, с. 75—79.
- Лихачев А. Г. Клиника и лечение аллергических риносинусопатий. — *Клин. мед.*, 1965, № 12, с. 75—82.
- Логинова Н. Е. Диагностика и лечение хронического неспецифического эндометрита. — *Акуш. и гин.*, 1974, № 4, с. 61—66.
- Лукацук Л. Применение аскорбиновой кислоты при лечении больных возвратным ревмокардитом в условиях поликлиники. — *Сов. мед.*, 1970, № 8, с. 139—141.
- Любимова А. И., Волкова Л. С., Сидельникова В. М. и др. Развитие плодов при индуцировании у матери реакции трансплантационного иммунитета (клиника, наблюдения). — В кн.: *Труды III международ. симпозиума по иммунологии репродукции*. София, 1978, с. 742—744.
- Лямперт И. М. О некоторых вопросах иммунологии хронических стрептококковых инфекций. — В кн.: *Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии*. Л., 1970, с. 247—253.
- Лямперт И. М. Перекрестно-реагирующие антигены микроорганизмов и тканей млекопитающих и их роль в иммунопатологии. — *Вестн. АМН СССР*, 1974, № 11, с. 23—27.
- Маграчева Л. И. Содержание гиалуронидазы в хорионе и плаценте у женщин в течение беременности и родов. — *Акуш. и гин.*, 1957, № 4, с. 43—46.
- Макаричева А. Д. Иммунологические процессы и беременность. Новосибирск, 1979.
- Малетин А. Г. О частоте пиелонефрита у беременных женщин. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 11, с. 68—70.
- Маневич Л. Е., Терещенко О. К. Опыт терапии поздних токсикозов беременных. — *Вопр. охр. мат.*, 1971, № 9, с. 65—68.
- Маркин Л. Б. Некоторые показатели углеводного обмена при реанимации новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию. — *Акуш. и гин.*, 1976, № 3, с. 58—59.
- Маслаков Д. А., Островский Ю. М., Доста Г. А. и др. Влияние полиглюкина на углеводный обмен у крыс. — В кн.: *Химия и обмен углеводов*. М., 1965, с. 331—334.
- Мильченко И. Т. Морфологические изменения передней брюшной стенки при беременности. Ашхабад, 1947.
- Мина М. В., Клевезаль Г. А. Рост животных. Анализ на уровне организма. М., 1976.
- Миняева Ю. М. Состояние щелочных резервов крови у женщин и новорожденных при патологическом прелиминарном периоде и значение корректирующей терапии в профилактике затяжных родов. — *Вопр. охр. мат.*, 1976, № 3, с. 87—89.

- Мишанова Л. Н.* Влияние условий внутриутробного развития на созревание альвеолярных структур плода. — Акуш. и гин., 1976, № 12, с. 56—58.
- Михайлов Ф. А.* К 50-летию описания эозинофильной реакции. — Клин. мед., 1976, № 3, с. 142—143.
- Михайлова З. М., Михеева Г. А., Курпеишвили Т. Б.* Сравнительное содержание и происхождение ряда иммунологических факторов в сыворотке крови матери, плода и в околоплодных водах. — Акуш. и гин., 1976, № 1, с. 18—22.
- Михедко В. П., Тараховский М. Л., Белиц Р. А. и др.* Новое в диагностике и лечении поздних токсикозов беременных. — В кн.: Труды XII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 432—434.
- Мордухович А. С., Резник Ф. И.* Клинические и иммуноморфологические данные при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. — Акуш. и гин., 1974, № 7, с. 34—36.
- Мосолов В. В.* Протеолитические ферменты. М., 1971.
- Мотавкина Н. С., Катрушенкова Н. Д., Фрайд Н. М.* Роль сенсбилизации организма беременных женщин антигенами эмбриональных тканей и плаценты в патогенезе невынашивания. — Акуш. и гин., 1974, № 7, с. 30—33.
- Мухаметшина Р. М., Гайнуллина Э. А.* Влияние анемии беременных на исход родов и состояние новорожденного. — Вопр. охр. мат. 1972, № 5.
- Мухаметшина Р. А., Нефедов В. П.* Состояние тучных клеток при анемии беременных — Акуш. и гин., 1972, № 12, с. 56—58.
- Наточин Ю. В.* Модификация вискозиметрического метода для микроопределения гиалуронидазной активности в биологических жидкостях. — Бюл. exper. биол., 1959, № 8, с. 118—119.
- Нефедьева Г. Н.* К этиологии и клинике экземы и нейродермита у детей. — Вестн. дерматол. и венерол., 1972, № 2, с. 29—33.
- Николаев А. П.* Поздние токсикозы беременных, М., 1972.
- Николаевич И. А., Балдангийн Жав.* Протеинурия и белковые фракции мочи при поздних токсикозах беременных. — Акуш. и гин., 1970, № 9, с. 14—18.
- Никольский Н. Н., Трошин А. С.* Транспорт сахаров через клеточные мембраны. Л., 1973.
- Новикова Е. Ч., Ладыгина В. Е.* Развитие пищеварительной функции после рождения. — В кн.: Клинические аспекты процессов адаптации у новорожденных. М., 1974, с. 91—100.
- Новицакина С. А., Баранова Ф. С., Петрова И. В., Вениаминова Г. М.* Глюкозамногликаны как иммунодепрессоры. — В кн.: Иммунодепрессия при трансплантации органов. М., 1973, с. 19—23.
- Оводов Ю. С., Васьяковский В. Е.* Некоторые аспекты биологической роли и активности полисахаридов. — Успехи совр. биол., 1968, № 1(4), с. 51—65.
- Ойвин И. А.* Проблема проницаемости капилляров при аллергических процессах. — В кн.: Вопросы аллергии. М., 1961, с. 51—60.
- Омаров С.-М. А.* Течение и исход беременности при пернициозоподобной анемии. — Акуш. и гин., 1966, № 2, с. 51—55.
- Омаров С.-М. А.* Лечение железодефицитной анемии беременных. — Акуш. и гин., 1969, № 1, с. 69—72.
- Орехов К. В.* Новорожденный ребенок. — В кн.: Особенности углеводного обмена у новорожденных детей. Красноярск, 1976, с. 6—12.
- Орлов Р. С.* Физиологические особенности сократительной деятельности матки. — В кн.: Труды XII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 95—106.
- Папаян А. В.* Синдром Гассера (гемолитико-уремический синдром) у детей (обзор литературы). — Вопр. охр. мат., 1971, № 12, с. 30—32.
- Пашин Ю. В.* Наследственные мукополисахаридозы (обзор литературы). — Вопр. охр. мат., 1972, № 6, с. 49—52.
- Певницкий Л. А.* Поддержание толерантности и ее утрата. — В кн.: Иммунологическая толерантность. М., 1978, с. 158—176.
- Персианинов Л. С.* Регуляция родовой деятельности. В кн.: Труды XII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 77—95.
- Персианинов Л. С., Ильин И. В., Мейтина Р. А. и др.* Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике. М., 1971.

- Персианинов Л. С., Волкова Л. С., Сидельникова В. М. и др.* Клиническая разработка вопросов диагностики, прогноза, профилактики и лечения иммуноконфликтной беременности.— В кн.: Актуальные вопросы клеточной иммунологии и иммуногенетики. София, 1973, с. 259—262.
- Персианинов Л. С., Макарица А. Д., Бокарев И. Н. и др.* Синдром ДВС при тяжелых формах нефропатии беременных.— В кн.: Труды IV съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1977, с. 247—248.
- Петров Р. В.* Клеточные основы иммунитета и проблемы клинической иммунологии.— *Клин. мед.*, 1976, № 11, с. 12—19.
- Петров Р. В., Хаитов Р. М.* Иммунный ответ и старение.— *Успехи совр. биол.*, 1975, № 1, с. 111—127.
- Петров-Маслаков М. А.* Проблема невынашивания беременности на современном этапе.— В кн.: Труды III Всерос. съезда акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 55—64.
- Петров-Маслаков М. А., Сотникова Л. Г.* Поздний токсикоз беременных. Л., 1971.
- Петров-Маслаков М. А., Васильева З. Ф., Ильешевич В. И.* Значение тканевой сенсibilизации рожениц в патогенезе гипоксических состояний плода и новорожденного.— *Вопр. охр. мат.*, 1977, № 1, с. 5—9.
- Покровский А. А., Коровников К. А.* К вопросу о функциональном значении изоферментов дегидрогеназ.— В кн.: Проблемы медицинской химии. М., 1973, с. 5—36.
- Польнер А. А.* О выделении почками макромолекул дизентерийного антигена.— В кн.: Вопросы иммунопатологии. М., 1963, с. 143—144.
- Полякова Г. П.* Становление кислотно-щелочного равновесия после рождения.— В кн.: Клинические аспекты процессов адаптации у новорожденных. М., 1974, с. 7—14.
- Полякова Г. П.* Постнатальная перестройка кровообращения и сердечной деятельности. Там же, с. 55—65.
- Прегор О. М.* Система крови при аллергии.— В кн.: Вопросы иммунопатологии. М., 1963, с. 162—163.
- Прегор О. М., Голосов О. С.* К вопросу о характере и механизме качественных изменений красной крови при аллергии.— *Пат. физиол.*, 1964, № 3, с. 30—35.
- Преображенская М. Е.* Декстраны и декстраназы.— *Успехи биол. химии*, 1975, т. 16, с. 214—235.
- Преображенский Б. С., Богомильский М. Р.* О роли верхних дыхательных путей в этиологии и патогенезе аллергических заболеваний.— В кн.: Вопросы патогенеза и клиники аллергических заболеваний. М., 1969, с. 5—18.
- Приваленко М. Н., Виха И. В.* Определение активности гиалуронидазы (гиалуронатгликангидролазы).— *Лаб. дело*, 1974, № 9, с. 539—542.
- Путилин С. А.* Кровотечение в мочевоу пузырь при беременности.— *Акуш. и гин.*, 1963, № 1, с. 118—120.
- Райцына Л. М.* Неврологические изменения при синдроме Элерса — Данлоса у детей.— *Вопр. охр. мат.*, 1972, № 4, с. 93—93.
- Рачинский С. В., Таточенко В. К., Капранов Н. И.* Муковисцедоз у детей. М., 1974.
- Ривкин А. М.* Содержание тиоловых и дисульфидных групп в сыворотке крови детей при различных формах нефротического синдрома.— *Вопр. охр. мат.*, 1972, № 6, с. 92—93.
- Розозин И. А.* Некоторые гематологические показатели у беременных и родильниц при железодефицитной анемии.— *Пробл. гематол.*, 1973, № 3, с. 19—21.
- Розуменко М. Б., Овади Т. И., Фогел П. И.* Активность гиалуронидазы при недонашивании.— В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Львов, 1969, с. 184—187.
- Романова В. Я., Гительзон И. И., Гомзякова Н. В. и др.* Цитохимические эритрограммы при некоторых анемических состояниях.— В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. М., 1967, с. 110—119.
- Рутберг Р. А.* Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови.— *Лаб. дело*, 1961, № 6, с. 6—7.

- Сааков Б. А., Бардахчян Э. А., Гульянц Э. С. и др. К патогенезу генерализованного феномена Шварцмана. М., 1969.
- Савельева Г. М. Значение изучения дыхательной функции крови плода для понимания патогенеза асфиксии плода и новорожденного. — В кн.: Биохимические нарушения и их коррекция в акушерско-гинекологической практике. М., 1971, с. 66—71.
- Савельева Г. М., Федорова М. В., Сапелькина И. М. и др. Характер метаболизма в организме плода и новорожденного в условиях гипоксии (экспериментальное исследование). — Акуш. и гин., 1974, № 1, с. 49—54.
- Савицкий Н. Н. Некоторые клинические формы аллергии. — В кн.: Вопросы аллергии. М., 1961, с. 142—150.
- Самойлина Н. Л. К вопросу о неспецифической реакции организма на введение полисахарида зимозана. — Пробл. гематол., 1961, № 1, с. 23—30.
- Саркисова Э. А. Лечение чрезмерной рвоты беременных методом трансплантации кожного лоскута. — Мед. журн. Узбекистана, 1975, № 4, с. 70—71.
- Саркисова Э. А. Комплексное лечение невынашивания беременности с применением кожного лоскута. — Мед. журн. Узбекистана, 1975, № 6, с. 73—75.
- Селезнев С. Ф. О факторах риска развития септических заболеваний у новорожденных. — Педиатрия, 1981, № 6, с. 30—32.
- Сибирякова Г. И. Клинические исследования исхода родов при осложнении беременности угрозой выкидыша с морфогистохимическим изучением плаценты и печени плода. — В кн.: Защитная функция тканей последа и околоплодных вод. Новосибирск, 1972, с. 60—64.
- Сиротинин Н. Н. К проблеме иммунологической несовместимости. — В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. М., 1971, с. 14—19.
- Скипетров В. П. Патогенез и терапия акушерских тромбеморрагических осложнений. — В кн.: Труды IV съезда акушерско-гинекологов РСФСР. М., 1977, с. 297—299.
- Скосырева Г. А. Анемия беременных как проявление иммунологического конфликта. — В кн.: Беременность и трансплантационный иммунитет. Новосибирск, 1975, с. 86—92.
- Сметник В. П., Ганч М. М. К вопросу о системе гиалуроновая кислота — гиалуронидаза при нормально протекающей и при осложненной поздним токсикозом беременности. — Акуш. и гин., 1971, № 4, с. 15—18.
- Смирнова Л. Г. Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза и их значение в биологии и медицине. — Клин. мед., 1957, № 6, с. 22—30.
- Собенин Н. Б. Сульфгидральные группы в сыворотке крови и иммунологический статус организма. — В кн.: Вопросы иммунологии в акушерской практике. Новосибирск, 1977, с. 63—67.
- Соколовская И. И., Бутаков А. К., Кононов В. П. и др. Иммунобиологические реакции организма самок на живчики. — В кн.: Иммунология размножения. София, 1973, с. 265—283.
- Соколовская И. И. Гематогенитальные барьеры и воспроизведение. — В кн.: Иммунология размножения. София, 1978, с. 64—87.
- Соловьев В. Д., Жданов В. М. Проблемы иммунологии. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 1, с. 18—28.
- Соловьев Г. М., Шкурко В. И., Сочнев А. М. и др. Исследование иммунодепрессивного антикомплемментарного действия гепарина. — В кн.: Иммунодепрессия при трансплантации органов. М., 1973, с. 87—93.
- Сотникова Л. Г., Сидоров Н. М., Кондратьева Л. Т. и др. О роли иммунологического компонента в возникновении родов. — Акуш. и гин., 1975, № 1, с. 23—28.
- Сохин А. А., Фролов В. К., Мошашвили И. Я. и др. Иммунологическая реактивность ребенка на ранних этапах развития. — Вопр. охр. мат., 1969, № 8, с. 26—30.
- Сперанский В. В. Влияние гонадотропинов и половых гормонов на иммунологическую реактивность (обзор литературы). — Акуш. и гин., 1975, № 3, с. 8—12.
- Степанянц Р. И. Клинические особенности течения беременности и родов у многорожавших женщин в возрасте 35 лет и старше. — Акуш. и гин., 1978, № 9, с. 61—63.

- Столович М. Н.* Энзиматический статус лейкоцитов периферической крови при сепсисе и внутричерепной родовой травме у недоношенных детей раннего возраста. — *Вопр. охр. мат.*, 1977, № 1, с. 45—49.
- Струков А. И.* Ферментативные и иммунные нарушения в патогенезе и морфогенезе некоторых заболеваний. — *Клин. мед.*, 1975, № 7, с. 24—32.
- Студеникин М. Я., Михайлова З. М.* Иммунологическая реактивность детского организма. — *Вестн. АМН СССР*, 1974, № 1, с. 62—70.
- Субботин М. Я., Донских Н. В., Брусиловский А. А. и др.* Плацента человека (морфология, генез, функция). — В кн.: *Гистофизиология и гистопатология внезародышевых органов человека и млекопитающих*. Новосибирск, 1971, с. 3—62.
- Сумовская Е. М.* Активность гиалуронидазы при нормальных и патологических беременностях и родах. — В кн.: *Новые методы исследования и терапии в акушерстве и гинекологии*. Саратов, 1968, с. 170—178.
- Сум-Шик Е. Р.* Пиелонефриты беременных. М., 1967.
- Табалин В. А.* Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных. М., 1967.
- Тананов А. Т., Зотиков Е. А., Полушина Т. В. и др.* Сравнительное изучение коагулятирующих свойств отечественного декстрана разного молекулярного веса. — *Пробл. гематол.*, 1975, № 7, с. 59—60.
- Тананов А. Т., Зотиков Е. А., Григорьев Н. И. и др.* Искусственная иммунизация добровольцев аллогенными лейкоцитами с целью получения анти-НЛ-А-сывороток. — *Пробл. гематол.*, 1977, № 12, с. 50—54.
- Татаринов Ю. С., Масюкевич В. Н., Меснянкина Н. В. и др.* Иммунохимическая идентификация нового α_2 -глобулина в сыворотке крови беременных женщин. — *Акуш. и гин.*, 1970, № 9, с. 25—28.
- Татаринов Ю. С., Фалалева Д. М., Калашников В. В.* Иммунофлуоресцентное излучение β_1 - γ -глобулина в плаценте в ранние и поздние сроки беременности. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 7, с. 63—65.
- Тимошенко Л. И.* Продукты расщепления фибриногена и их биологическое значение (обзор литературы). — *Лаб. дело*, 1976, № 9, с. 515—520.
- Туманов А. К., Томилин В. В.* Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. М., 1969.
- Ульянов А. М., Ляпина Л. А.* Современные данные о гепарине и его биохимических свойствах. — *Успехи совр. биол.*, 1977, № 1, с. 69—85.
- Уманский С. Ш.* Некоторые показатели иммунологической реактивности у здоровых женщин. — *Акуш. и гин.*, 1974, № 8, с. 66—67.
- Учитель И. Я.* Индуктивная фаза иммуногенеза и ее регуляция. — В кн.: *Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии*. Л., 1970, с. 24—34.
- Учитель И. Я.* Теоретические предпосылки специфической профилактики инфекций. — *Вестн. АМН СССР*, 1975, № 4, с. 54—61.
- Федоров И. И.* О неспецифической десенсибилизации. — В кн.: *Вопросы аллергии в клинике*. Киев, 1963, с. 125—131.
- Фидиппова А. А., Тимкин А. А.* Содержание магния в крови у новорожденных детей при внутричерепной родовой травме и использование сернокислого магния в комплексном лечении. — *Вопр. охр. мат.*, 1977, № 9, с. 87—87.
- Финка В. И.* Лечение привычного выкидыша по методу Митчела и Бардавила. — *Акуш. и гин.*, 1972, № 2, с. 61—63.
- Фонталин Л. Н.* Критический анализ клонально-селекционной теории иммуногенеза. — В кн.: *Актуальные вопросы иммунологии*. М., 1964, с. 7—30.
- Фотин А. В.* Носовые кровотечения у беременных женщин. — *Вопр. охр. мат.*, 1966, № 2, с. 69—72.
- Хаджиев К. Х.* Химия иммуноглобулинов. Ташкент, 1971.
- Харченко М. Ф., Сейц И. Ф.* Количественное содержание и скорость обновления кислых мукополисахаридов в лейкоцитах больных лейкозами. — *Вопр. онкол.*, 1970, № 2, с. 14—19.
- Хмара Н. Ф., Антонов И. П.* Влияние декстрана на агрегацию и реакцию оседания эритроцитов при нарушениях мозгового кровообращения. — *Клин. мед.*, 1976, № 1, с. 41—45.
- Храмов В. М.* Исследование проницаемости капилляров кожи кроликов при некоторых аллергических реакциях. — В кн.: *Вопросы патологической физиологии*. Киев, 1963, с. 92—97.

- Чернышева Л. И.* К функциональной морфологии матки. — В кн.: Труды XII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 187—188.
- Чулиева Н. Ч., Мордухович А. С.* Аллопластика кожи в комплексном лечении беременных с резус-иммунизацией. — Акуш. и гин., 1975, № 2, с. 48—50.
- Чуприков А. П., Назаров К. Н.* Сезонные изменения изоиммунологических соотношений мать—ребенок при эпилепсии и синдроме Дауна. — В кн.: Труды III междунардн. симпозиума по иммунологии размножения. София, 1978, с. 689—693.
- Чучелов Н. И.* К лечению циститов и пиелитов у беременных. — Урология, 1957, № 3, с. 44—47.
- Штерн И. А., Королева А. М.* Изоиммунизация беременных при АВО несовместимости крови матери и плода. — Вопр. охр. мат., 1963, № 1, с. 39—44.
- Юкнявичюс Ю. Ю.* Андрогены и анаболиты как стимуляторы эритропоэза. — Клин. мед., 1966, № 1, с. 87—93.
- Ясиновский М. А., Ганджа И. М., Лернер И. П.* Поражения легких при ревматизме и некоторых аллергических заболеваниях. Киев, 1969.
- (Alexander J. W., Good R. A.) *Александр Дж., Гуд Р. А.* Иммунология для хирургов. М., 1974.
- Allen W. R.* Immunological aspects of the equine endometrial cup reaction. — In: Immunobiology of trophoblast. London, 1975, p. 238—239.
- Altmann P., Kucera H.* Über den Einfluss des Alters auf Risikofaktoren während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett von Erstgebärenden. — Geburtsh. u. Frauenheilk., 1—75, Bd. 3, S. 218—224.
- Anderson A. B., Laurence K. M., Davies K. et al.* Fetal adrenal weight and the cause of premature delivery in human pregnancy. — J. Obstet. Gynec. Brit. Cwilt., 1971, v. 78, N 6, p. 481—488.
- Anteby S. O., Segal S., Polishuk W. Z.* Termination of midtrimester of pregnancy by intra-amniotic injection of urea. — Obstet. a. Gynec., 1974, v. 5, p. 765—768.
- Bai K. S., Mitra R., Lahiri B. et al.* Study of foetal erythrocytes in maternal circulation in normal and abnormal pregnancy during antenatal period and delivery. — J. Obstet. Gynaec. India, 1974, N 6, p. 559—566.
- Bailey K. R., Shefner A. L.* The reduction of experimentally induced inflammation by sulphhydry compounds. — Biochem. Pharmacol., 1967, N 7, p. 1175—1182.
- Bardawill W. A., Mitchell G. W., McKeogh K. P. et al.* Behaviour of skin homografts in human pregnancy. — Am. J. Obstet. Gynec., 1962, v. 84, p. 1283—1291.
- Beer A. E., Billingham R. E.* Immunobiology of mammalian reproduction. — Adv. in immunol., 1971, v. 14, p. 2—84.
- (Bernfeld P.) *Бернфельд П.* Биогенез углеводов. — В кн.: Биогенез природных соединений. М., 1965, с. 207—291.
- Billington W. D.* Influence of immunological dissimilarity of mother and foetus on size of placenta in mice. — Nature, 1964, v. 202, p. 317—318.
- (Bodemer C. W.) *Бодемер Ч.* Современная эмбриология. М., 1971.
- Братанов К.* Иммунология размножения — современное состояние и перспективы. — В кн.: Иммунология репродукции. София, 1978, с. 29—35.
- Breborowicz H.* Zachowowcze leczenie niewydolności szyjki macicy. — Ginek. pol., 1966, N 6, l. 661—664.
- Breen J. L.* The dermal graft and cervical incompetency. — Int. J. Fertil., 1970, v. 1, p. 1—13.
- Brehm R., Janisch H.* Heparintherapie der EPH-Gestore Parallelität zur Therapie der Verbrauchskoagulopathie. — Dtsch. med. Wschr., 1972, Bd. 97, H. 11, S. 417—425.
- (Broder I.) *Бродер И.* Анафилаксия. — В кн.: Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность. М., 1975, с. 313—359.
- (Burnet F. M.) *Бернет Ф.* Клеточная иммунология. М., 1971.
- Burstein R. H., Blumenthal H. T.* Immune reactions of normal pregnancy. — Am. J. Obstet. Gynec., 1969, v. 5, p. 671—678.

- Buzanowski Z., Shojnowska I., Myszkowski L. et al.* Elektroforetyczna charakterystyka białkomoczu w porodzie fizjologicznym i w przebiegu zatrucia ciążowego. — *Ginek. pol.*, 1965, N 4, l. 379—383.
- Caballero A., Carazo A., Ortiz M. et al.* Passage transplacentaire des hematies foetales au cours de la grossesse ou de l'accouchement. — *Rev. franc. Gynec. Obstet.*, 1971, v. 4, p. 261—278.
- (Caine R. Y.) *Калн Р. И.* Пересадка почки. — В кн.: Пересадка органов. М., 1966, с. 13—183.
- Campbell D. H.* Some speculations on the significance of formation and persistence of antigen fragment in tissue of immunized animal. — *Blood*, 1957, v. 72, p. 589—592.
- (Carpenter C. B., Austin K. F.) *Карпентер Ч. Б., Остен К. Ф.* Ранняя диагностика отторжения почечного трансплантата. — В кн.: Пересадка органов и тканей у человека. М., 1973, с. 133—156.
- Cavallini R., Olivelli F.* Eritrociti materni nel sangue di funicolo dimonstrazione a mezzo della eritrofagocitosi indotta. — *Minerva ginec.*, 1968, v. 20, N 18, p. 1531—1533.
- (Ceppellini R.) *Чепеллини Р.* Генетические основы трансплантации. — В кн.: Пересадка органов и тканей у человека. М., 1973, с. 32—49.
- Cleary R. E., Depp R., Pion R.* Relation of C¹⁹ steroid sulfates in cord plasma to maternal urinary estriol. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1970, v. 4, p. 534—539.
- Csaba J., Nagy P., Zsabo J. et al.* Über die Veränderung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität der menschlichen Plazenta während der Schwangerschaft. — *Zbl. Gynäk.*, 1975, Bd. 12, S. 714—717.
- (Csögör S. I.) *Чёгёр С. И.* Транспортная функция сывороточного альбумина. Бухарест, 1975.
- David G., Gernigon Cl., Bisson J. P.* Role eventuel d'une immunisation anti-spermatozoides chez la femme. — *Gynec. et Obstet.*, 1970, v. 1, p. 15—21.
- (Davis G.) *Дэвис Дж.* Связь между химической структурой, фармакодинамическим действием и чувствительностью к лекарственным препаратам. — в кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 220—252.
- Deshpande V. L., Sharma K. D.* Incidence of transplacental haemorrhage in post partum women and its relationship to use of obstetric procedures. — *J. Obstet. Gynec. India*, 1975, v. 2, p. 186—191.
- Диков В., Иванова М.* Иммуноэндокринология — важная часть исследований в области иммунологии размножения. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 3, с. 17—19.
- Димитров Д. Я.* Анемия беременных. София, 1977.
- Димитров Д., Драгойчев Ч.* Пересадка сердца. — В кн.: Консервирование и трансплантация тканей и органов. София, 1975, с. 274—284.
- Dicois P., Amblard P.* Le prurit de la grossesse. — *Rev. franc. Gynec.*, 1971, v. 10, p. 589—593.
- (Ebert J. D.) *Иберт Дж.* Взаимодействующие системы в развитии. М., 1968.
- Edwards R. G.* Immunology of pregnancy. — *Acta Endocrinol.*, 1972, v. 71, p. 166—182.
- Eyquem A.* Антиэритроцитарные антитела. — В кн.: Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963, с. 60—73.
- (Eyquem A.) *Эйкем А.* Механизмы иммунных реакций, охватывающие репродуктивную систему. — В кн.: Труды IV международн. симпозиума по иммунологии репродукции. София, 1979, с. 65—70.
- Gellén J.* Cellular development of some embryonic organs and the chorion during the first trimester of human pregnancy. — *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 1976, v. 83, N 10, p. 790—794.
- Gewers J. C.* Erythropoietic response to hemolytic and hemorrhagic anemia. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, v. 1, p. 47—50.
- Gill T. J.* Maternal/fetal interactions and the immune response. — *Lancet*, 1973, v. 7795, p. 133—135.
- (Grabar P.) *Грабар П. Н.* Аутоантигены и возможность образования аутоантител. — В кн.: Вопросы патологической физиологии. Киев, 1963, с. 16—26.
- Günter Th., Hirson W.* Embryotoxic effects produced by magnesium deficiency in rats. — *Adv. Exp. Med. a. Biol.*, 1972, v. 27, p. 295—300.

- Herbst A. L., Pokanzer D. C., Robboy S. J. et al.* A prospective comparison of exposed female offspring with unexposed controls. — *New Engl. J. Med.*, 1975, v. 7, p. 334—339.
- Heron I.* Prolonged survival of heart allografts transplanted in rats and rabbits following pregnancy. — *Transplantation*, 1972, v. 5, p. 551—556.
- Hobbs J. B., Cliff W. J.* A study of allograft kidney rejection occurring simultaneously in whole organ and ear chamber grafts in the rabbit. — *J. Exp. Med.*, 1973, v. 3, p. 776—798.
- Horger E. R. O., Smythe A. R.* Pregnancy in women over forty. — *Obstet. a. Gynec.*, 1977, v. 3, p. 257—261.
- Horn B., Kohler E.* Timely problems of prematurity. — In: *Advances in the biology of human populations*. Budapest, 1972, p. 187—192.
- Howie P. W., Prentice C. R. M., Forbes C. D.* Failure of heparin therapy of affect the clinical course of severe preeclampsia. — *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 1975, v. 9, p. 711—717.
- Isojima S., Koyama K., Kubota K.* Possible opportunity to be pregnant in woman who a immunologically sterile. — In: *Proc. of IV Intern. symposium «Immunology of Reproduction»*. Sofia, 1979, p. 71—76.
- Jakovovits A., Traub A.* Klinische Bedeutung der fibrinoiden Degeneration von Chorionzotten. — *Zbl. Gynäk.*, 1972, Bd. 94, H. 1, S. 16—21.
- Janczewska E.* Doustne testy tolerancji glukozy w ciąży powiklanej. — *Ginek. pol.*, 1973, r. 44, N 12, l. 1377—1384.
- Jasiewicz A., Jasiewicz H., Kupisz J. et al.* Niedokrwistość noworodków jako skutek wewnątrzmacicznego krwawienia płodu do krwiobiegu matki. — *Ginek. pol.*, 1974, r. 45, N 3, l. 307—311.
- Jonassen F., Granerus G., Wetterquist H.* Histamine metabolism during the menstrual cycle. — *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1976, v. 4, p. 297—304.
- Jürgens H., Zipprich K.-W.* Schwangerschaft und Geburt bei jungen Erstgeborenden. — *Zbl. Gynäk.*, 1975, Bd. 18, S. 1113—1121.
- (Kabat E. A., Mayer M. M.) Кэбор Е. А., Мейер М. М.* Экспериментальная иммунохимия. М., 1968.
- Kaku M.* Placental polysaccharide and the aethiology of the toxemia of pregnancy. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1953, v. 60, p. 148—156.
- Kandutsch A. A.* The chemistry of transplantation antigens (review). — *J. Plast. a. Reconstr. Surg. a. Transplan. Bull.*, 1961, v. 1, p. 135—140.
- Kasdon S. C., Mass V.* Abdominal pruritus in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, v. 65, p. 320—324.
- Кожухарова Л. Т.* Белковые и иммунобиологические сдвиги в материнском организме в период беременности (обзор литературы). — *Акуш. и гин.*, 1974, № 5, с. 20—22.
- Кожухарова Л. Т.* Иммунологическая реактивность матери в период беременности. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 1, с. 16—18.
- Кожухарова Л., Христова-Колева М., Попов Д.* Иммунохимические и иммуногистохимические исследования лимфоцитарной гиалуронидазы во время беременности и лактации. — В кн.: *Труды IV международн. симпозиума по иммунологии репродукции*. София, 1979, с. 824—828.
- Krieg H., Ackermann W.* Fetomaternal Blutgruppenkonstellation und Plazentagewicht. — *Med. Klin.*, 1973, Bd. 48, S. 1583—1585.
- (Laborit P. H.) Лабори Х.* Регуляция метаболизма в соединительной ткани. Новосибирск, 1970.
- La Manna V. K.* Drogas ingeridas pola mujer embarazada y sus efector en el feto. — *Rev. Obstet. Gynec. Venez.*, 1975, v. 1, p. 3—16.
- Lauritsen J. G., Kristensen T., Grunnet N.* Depressed mixed lymphocyte culture reactivity in mothers with recurrent spontaneous abortion. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, v. 1, p. 35—39.
- (Lawrence H. Sh.) Лоуренс Г. Ш.* Иммунологические аспекты трансплантации. — В кн.: *Пересадка органов и тканей у человека*. М., 1973, с. 20—31.
- (Lehninger A. L.) Ленинджер А.* Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клеток. М., 1976.
- (Ling N. R.) Линг Н. Р.* Стимуляция лимфоцитов. М., 1971.

- Mathews M. B.* Macromolecular evolution of connective tissue.—*Biol. Rev.*, 1967, v. 42, p. 499—551.
- Medawar P. B.* Immunity to homologous grafted skin. III. The rate of skin homografts transplanted to the brain to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye.—*Brit. J. Exp. Path.*, 1958, v. 1, p. 58—69.
- Miggiano V., Bonnard G., Coppo F. et al.* Mixed leucocyte cultures (MLC) and foeto-maternal symbiosis in human.—In: *Immunology of Reproduction*. Sofia, 1973, p. 533—537.
- Mikulski St.* Niektóre aspekty immunologicznej zależności między matką a płodem.—*Ginek. pol.*, 1972, N 1, i. 95—103.
- Mischel W.* Die anorganischen Bestandteile der Placenta. 9. Der Chlorid-, Schwefel- und Phosphorgehalt der reifen und unreifen, normalen und pathologischen menschlichen Placenta.—*Arch. Gynäk.*, 1959, Bd. 4, S. 345—368.
- Nathan P., Gonzalez E., Miller B. F.* Tolerance to maternal skin grafts in rabbits induced by hyaluronidase.—*Nature*, 1960, v. 188, p. 77—79.
- Need I. A.* Pre-eclampsia in pregnancy by different fathers: immunological studies.—*Brit. med. J.*, 1975, v. 5957, p. 548—549.
- Newirth R. S., Khalaf S. M.* Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1975, v. 3, p. 420—422.
- Niebyl R., Blake D. A., Burnett L. S. et al.* The influence of aspirin on the course of induced midtrimester abortion.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, v. 6, p. 607—610.
- Oh S. K., Pellegrino M. A., Ferrone S. et al.* Soluble HL-A antigens in serum.—*Eur. J. Immunol.*, 1975, v. 5, p. 161—166.
- (Ors G., Dausset J.) *Орс Ж., Доссе Ж.* Иммунологические критерии выбора доноров и реципиентов для пересадки трансплантатов.—В кн.: Консервирование и трансплантация тканей и органов. София, 1975, с. 75—95.
- (Parke D. V.) *Парк Д. В.* Биохимия чужеродных соединений. М., 1973.
- (Policard A.) *Поликар А.* Физиология и патология лимфоидной системы. М., 1965.
- (Policard A.) *Поликар А.* Молекулярная цитология мембран животной клетки и ее микроокружение. Новосибирск, 1975.
- (Policard A.) *Поликар А.* Элементы физиологии клетки. Л., 1976.
- Попиванов Р. П., Подопделов И. И., Живков С. М. и др.* Изучение антигенности сперматозоидов и семенной плазмы.—В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 17—18.
- (Potter E. L.) *Поттер Э.* Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста. М., 1971.
- Putte I., Renaer M., Kermynen C.* Counting fetal erythrocytes as a diagnosis in perinatal death and morbidity.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, v. 7, p. 850—856.
- Raby C.* Trois raisons d'instituer une heparinoprévention précoce et prolongée dans les transplantations d'organes.—*Presse méd.*, 1970, v. 14, p. 653—654.
- (Rajka E.) *Райка Э.* Механизм возникновения аллергических процессов.—В кн.: Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт, 1966. Т. 1, с. 312—362.
- Romano E. L., Hughes-Jones N. C., Mollison P.* Direct antiglobulin reaction in ABO-haemolytic disease of the newborn.—*Brit. med. J.*, 1973, v. 5852, N 1, p. 524—526.
- Roseman S., Ludowieg L., Moses F. E. et al.* The biosynthesis of hyaluronic acid by group A streptococcus. II. Origin of the glucuronic acid.—*J. Biol. Chem.*, 1954, v. 2, p. 665—669.
- Sauer J., Kulich V. L.* Isoimmunisation im ABO-system nach spontanen Abortus.—*Zbl. Gynäk.*, 1964, Bd. 45, S. 1596—1599.
- Schettini F., Meloni R.* Binding of bilirubin from red cell with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency.—*Acta haemat.*, Basel, 1964, v. 32, p. 35—38.
- Schütz M., Altmann P.* Schwangerschaft und Geburtsverlauf bei der alten Erstgebärenden. *Zbl. Gynäk.*, 1973, Bd. 39, S. 1373—1379.

- Scott J. R., Pitkin R. M., Chaudhuri T. K.** The placenta: immunologic or hemodynamic protector of the fetus? — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, v. 117, N 8, p. 1109—1115.
- Scott J. R., Beer A. A.** Immunologic aspects of pre-eclampsia. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, v. 3, p. 418—427.
- Серафимов-Димитров В.** Количественная (квантитативная) гематология. — В кн.: Трансфузионная гематология. София, 1974, с. 15—108.
- Shulman N. R.** Изоантигены тромбоцитов и лейкоцитов. — В кн.: Оценка совместимости тканей. М., 1968, с. 12—13.
- Simanowitz M. D., McGregor W. G., Hobbs J. R.** Proteinuria in preeclampsia. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1973, v. 2, p. 103—108.
- Singer K., Chernoff A. J., Singer L.** Studies of abnormal haemoglobins. — *Blood*, 1951, v. 5, p. 413—429.
- Singhal A.** Der Einfluss des Alters und Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Erstgebärenden. — *Frauenartz*, 1975, N 1, S. 16—24.
- (Stacey M., Barker S. A.) **Срейсу М., Баркер С.** Углеводы живых тканей. М., 1965.
- Станева-Стойчева Д., Петков В.** Иммунодепрессивные лекарства и их применение при трансплантации органов. — В кн.: Консервирование и трансплантация тканей и органов. София, 1975, с. 96—117.
- (Sterzl J.) **Штерцль Я.** Актуальные вопросы иммунологии. — *Успехи совр. биол.*, 1961, № 3, с. 337—351.
- Studd J.** The origin effects of proteinuria in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1973, v. 10, p. 872—883.
- Sultana Z., Talib V. H., Patil S. D. et al.** Idiopathic pulmonary haemorrhage in the newborn. — *J. Obstet. Gynaec. India*, 1975, v. 25, N 4, p. 483—486.
- Szpakowski M., Kolodziejczak J., Kowalczyk T.** Przebieg płodu u starych pierworodek. — *Ginek. pol.*, 1976, N 5, 1. 501—506.
- Theodorides Th.** Préservation du poumon avec le magnésium en normothermie. — *Bronches*, 1970, v. 3, p. 179—193.
- Thomson J., Path F.** Provisional raport on the autorsy of L. W. — *S. Afr. med. J.*, 1967, v. 41, N 48, p. 1277—1278.
- Tolan I., Tolan D.** Evidentierea eritrocitelor fetale in circulatia materna la cazurile Rh negative. — *Obstet. si Gynec.*, 1974, v. 2, p. 187—190.
- Topper J. I., Lipton M. M.** The biosynthesis of a streptococcal capsular polysaccharide. — *J. Biol. Chem.*, 1953, v. 203, p. 135—142.
- Tuchman-Duplessis H.** Influence de l'acide acétyl-salicylique sur le déroulement de la grossesse. — *Nouv. Presse méd.*, 1975, v. 11, p. 785—786.
- Turowski G., Zdebski Z., Samochowiec E.** Clinical incidence of HL-A alloimmunisation in pregnant women. — In: *Immuology of Reproduction*. Sofia, 1978, p. 576—579.
- Vinacur J. C., Casellas J. M., Rubi R. A. et al.** Serum-antiescherichia coli antibodies and urinary β -glucuronidase for the diagnosis and control of evolution of urinary infection during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, v. 120, p. 812—816.
- Wardle E. N., Wright N. A.** Role of fibrin in model of pregnancy toxemia in the rabbit. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973, v. 115, p. 17—26.
- Waronski W., Lipski J., Chursciel A.** Aktywnosc β -glucuronidazy w poznyim Latrucin ciazowym przed porodem in w pology. — *Ginek. pol.*, 1967, N 10, 1. 1109—1114.
- Werner Ch., Bender H. G.** Voll ansgereifte Plazenta in der 15. Schwangerschaftswoche. — *Geburtsh. u. Frauenh.*, 1974, Bd. 34, S. 104—108.
- Wissler R. W., Fitch F. W., La Via M. F.** The reticuloendothelial system in antibody formation. — *Ann. N. Y. Sci.*, 1960, v. 88, p. 134—148.
- (Wolf M., Ransberger C.) **Вольф М., Рансбергер К.** Лечение ферментами. М., 1976.
- Woodruff M.** Доказательство адаптации в гомотрансплантатах нормальной ткани. — В кн.: Биологические проблемы трансплантации. М., 1964, с. 89—100.

Предисловие	3
Глава 1. <i>Методика определения условного показателя адекватности иммунологической реакции</i>	5
Глава 2. <i>Иммунологические процессы при неосложненной беременности</i>	18
Значение АВО-принадлежности крови при неосложненной беременности	29
Интервал между беременностями и неосложненная беременность	33
Влияние возраста женщины на течение беременности	36
Сезонность и неосложненная беременность	38
Экстрагенитальная патология и неосложненная беременность	40
Глава 3. <i>Недонашивание</i>	41
Роль способствующих факторов при недонашивании	50
Глава 4. <i>Анемия беременных</i>	56
Роль способствующих факторов при анемии беременных	64
Глава 5. <i>Токсикозы отечно-нефротического ряда</i>	69
Роль способствующих факторов при токсикозах отечно-нефротического ряда	78
Глава 6. <i>Принципы лечения иммунологических нарушений при осложненной беременности</i>	81
Подавление иммунологической реакции	82
Деполимеризация антигенов	95
Инактивация продуктов частичной деградации антигенов	101
Глава 7. <i>Иммунологический статус ребенка в момент рождения и некоторые особенности течения периода новорожденности</i>	108
Неосложненное течение периода новорожденности	112
Усиленный иммунологический ответ новорожденных	124
Иммунологический паралич в период новорожденности	130
Аллергия новорожденных	138
Заключение	143
Список литературы	152